Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 265786 0000 0000	2015-11-06 17:36:45	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 709
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	121257	$ 503500	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)
	POTENCIADOR DE INHIBIDORES DEL HOMÓLOGO DE ZESTE

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS	**Domicilio/País de constitución:**	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA - INGLATERRA - BRENTFORD, MIDDLESEX TW8 9GS

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1035789-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED	NN	1035789

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	Charles William BLACKLEDGE JR.	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - PENNSYLVANIA - COLLEGEVILLE
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	BLACKLEDGE JR. Charles William	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2.	BURGESS Joelle Lorraine	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
3.	JOHNSON Neil W	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
4.	KASPAREC Jiri	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
5.	KNIGHT Steven David	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
6.	LAFRANCE III Louis V	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
7.	LUENGO Juan I	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
8.	MILLER William Henry	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
9.	NEWLANDER Kenneth Allen	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
10.	ROMERIL Stuart Paul	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
11.	SCHULZ Mark	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

12.	SU Dai-Shi	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
13.	TIAN Xinrong	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

6	Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426

7.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
12.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426
13.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PENNSYLVANIA	COLLEGEVILLE	1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	Cra. 5ta No. 34-03	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/IB2014/061012	**Fecha Solicitud:**	25/04/2014
Número Publicacion:	WO2014/177982	**Fecha Publicacion:**	06/11/2014

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/817,436	30/04/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/842,038	02/07/2013
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/907,024	21/11/2013
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/936,460	06/02/2014

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	33	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11	Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

POTENCIADOR DE INHIBIDORES DEL HOMÓLOGO DE ZESTE

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos que inhiben al Potenciador del Homólogo de Zeste 2 (EZH2) y de este modo son útiles para inhibir la proliferación de y/o inducir la apoptosis en células cancerígenas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las modificaciones epigenéticas juegan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo la proliferación celular, diferenciación y supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en cáncer e incluyen cambios globales en el ADN y/o metilación de histona, desregulación de ARN sin codificación y remodelación de nucleosoma que conduce a la activación o inactivación aberrante de oncogenes, supresores de tumor y trayectorias de señalización. Sin embargo, a pesar de las mutaciones genéticas que surgen en cáncer, estos cambios epigenéticos se pueden invertir a través de la inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Varias metilasas implicadas en la histona o metilación del ADN se conocen por ser desreguladas en cáncer. De este modo, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tal como cáncer.

EZH2 (gen EZH2 de humano: Cardoso, C, et al; *European J of Human Genetics*, Vol. 8, No. 3 Páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polycomb (PRC2) que funciona para silenciar los genes objetivo por medio de tri-metilación de lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas de histona implicadas en la estructura de la cromatina en células eucarióticas. Al destacar un dominio principal globular y una cola N-terminal larga, las Histonas están implicadas con la estructura de los nucleosomas, una estructura de 'sarta de cuentas'. Las proteínas de Histona son altamente modificadas de forma post-translacional sin embargo la Histona H3 en la más extensamente modificada de las cinco histonas. El término "Histona H3" solo es ambiguo a propósito porque no distingue entre las variaciones de secuencia y el estado de modificación. La Histona H3 es una proteína importante en el campo emergente de los epigenéticos, en donde sus variantes de secuencia y estados de modificación variables se piensa juegan un papel en la dinámica y regulación a largo plazo de genes.

La expresión incrementada de EZH2 se ha observado en numerosos tumores sólidos incluyendo aquéllos de la próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello y se correlaciona con agresividad de cáncer, metástasis y resultado deficiente (Varambally et al., 2002;

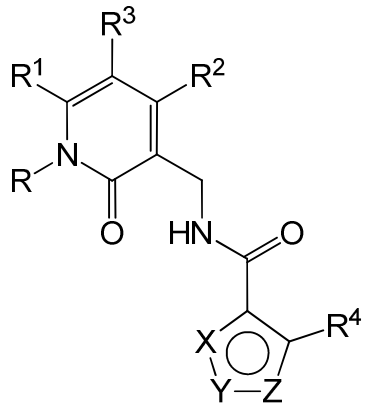
Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). Por ejemplo, existe un alto riego de recurrencia después de prostatectomía en tumores que expresan altos niveles de EZH2, metástasis incrementada, supervivencia sin enfermedad más corta y muerte incrementada en pacientes con cáncer de mama con altos niveles de EZH2 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). Más recientemente, las mutaciones inactivadoras en UTX (repeticiones de tetratricopéptido X transcritas de manera ubicua), una desmetilasa H3K27 que funciona en oposición aEZH2, se han identificado en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (incluyendo renales, glioblastoma, esofágicos, de mama, colon, pulmón de célula no pequeña, pulmón de célula pequeña, vejiga, mieloma múltiple, y tumores de leucemia mieloide crónica), y bajos niveles de UTX se correlacionan con pobre supervivencia en cáncer de mama lo que sugiere que la pérdida de la función de UTX conduce a H3K27me3 incrementado y represión de los genes objetivo (Wang et al., 2010). Juntos, estos datos sugieren que los niveles incrementados de H3K27me3 contribuyen a agresividad de cáncer en muchos tipos de tumores y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar beneficio terapéutico.

Numerosos estudios han reportado que la interferencia directa de EZH2 por medio de ARNsi o ARNsh o pérdida indirecta de EZH2 por medio del tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa 3-deazaneplanocina A (DZNep) disminuye la proliferación de la línea celular de cáncer y la invasión *in vitro* y crecimiento de tumor *in vivo* (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009). Aunque el mecanismo preciso por medio del cual la actividad de EZH2 aberrante conduce al progreso de cáncer no se conoce, muchos genes objetivo de EZH2 sin supresores de tumor que sugieren que la pérdida de la función supresora del tumor es un mecanismo clave. Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias promueve el anclaje del crecimiento independiente e invasión y requiere actividad catalítica de EZH2 (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008).

De este modo, hay una fuerte evidencia para sugerir que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación celular e invasión. Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de EZH2 pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

en donde:

X es O, N, S, CR^6, o NR^7;

Y es O, N, S, CR^6, o NR^7;

Z es CR^5 o NR^8; en donde cuando X es O, S, o NR^7, Y es N o CR^6 y Z es CR^5; cuando Y es O, S, o NR^7, X es N o CR^6 y Z es CR^5; y cuando Z es NR^8, Y es N o CR^6 y X es N o CR^6;

R es hidrógeno o alquilo de alquilo de (C_1-C_4);

R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, $R^aO(O)CNH$(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), $-NR^aR^b$ o $-CO_2R^a$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, $-NR^aR^b$, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y $-NR^aR^b$, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8),

$(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_2)$alquilo-, cicloalquiloxi de $(C_3$-$C_8)$-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil$(C_1$-$C_2)$alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de $(C_1$-$C_3)$, $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alquilo-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alquilo-, $(C_3$-$C_8)$cicloalquilo, ciano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_4)$, halo$(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de $(C_1$-$C_4)$, o $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de $(C_2$-$C_8)$ tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de $(C_1$-$C_4)$, halo$(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de $(C_1$-$C_4)$, o $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alquilo-;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_8)$, alcoxi de $(C_1$-$C_4)$, $-B(OH)_2$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, bicicloalquilo de $(C_6$-$C_{10})$, heterocicloalquilo, heterocicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, arilo, aril$(C_1$-$C_4)$alquilo, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alquilo-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-S-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquilo-, alquil-heterocicloalquilo de $(C_1$-$C_4)$-, halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_6)$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, halo$(C_1$-$C_6)$alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril$(C_1$-$C_4)$alquilo, o heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquilo;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de $(C_1$-$C_8)$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, $(C_6$-$C_{10})$bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, arilo, aril$(C_1$-$C_4)$alquilo, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquilo, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, y $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alquilo-, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-S-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquilo-, alquil-heterocicloalquil-o de $(C_1$-$C_4)$, halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_6)$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, halo$(C_1$-$C_6)$alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$,

-OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, arilo, y heteroarilo, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo;

cada R^c es independientemente -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y

R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo;

o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para inducir apoptosis en células cancerosas de tumores sólidos; tratar cánceres de tumor sólidos.

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

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2, tal como por inducción de apoptosis en células cancerosas.

En otro aspecto, esta invención contempla el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades mediadas por EZH2. La invención además contempla el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad mediada por EZH2.

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

En otro aspecto se proporcionan métodos para co-administrar los compuestos inventados en la presente de Fórmula (I) con otros ingredientes activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definieron antes.

En una modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O, N, S, CR^6, o NR^7; Y es O, N, S, CR^6, o NR^7; en donde cuando X es O, S, o NR^7, Y es N o CR^6; y cuando Y es O, S, o NR^7, X es N o CR^6; y Z es CR^5. En una modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O, S, o NR^7; Y es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O o S; Y es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O o S; Y es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O o S; Y es N; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es S; Y es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O, S, o NR^7; X es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O o S; X es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O o S; X es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O o S; X es N; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es S; X es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Z es NR^8; Y es N o CR^6; y X es N o CR^6.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R es hidrógeno o metilo. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R es metilo. En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R es hidrógeno.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), en

donde R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, (C_1-C_4)alquilO(O)CNH(C_1-C_4)alquilo-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroarilo, y heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, o -CO_2(C_1-C_4)alquilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, e hidroxi(C_1-C_4)alquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es independientemente alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), o halo(C_1-C_4)alquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es independientemente metilo, *n*-propilo, trifluorometilo, o metoxi.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4).

En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 es metilo.

En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^2 es metilo.

En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es metilo.

En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo de (C_1-C_3) o halógeno. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 es metilo o cloro. En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 es metilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-,

heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, -NH((C_3-C_6)cicloalquilo), -N((C_1-C_3)alquil)((C_3-C_6)cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), y -N((C_1-C_3)alquil)(heterocicloalquilo), en donde cualquiera de dicho alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, o cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-, amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es cicloalquiloxi de (C_3-C_6)- que se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es cicloalquiloxi de (C_3-C_6)- que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-, amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es heterocicloalquiloxi que se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es heterocicloalquiloxi- que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-,

amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, y tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, en donde R^a es alquilo de (C_1-C_4) o fenil(C_1-C_2)alquilo y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4).

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4); y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tetrahidropiranilo; y R^b es metilo o etilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con -N((C_1-C_2)alquilo)$_2$; y R^b es metilo o etilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo que se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo que se sustituye opcionalmente con -N((C_1-C_2)alquilo)$_2$; y R^b es metilo o etilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_8) que se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b,

-$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomados junto con el (los)átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5- o 6-miembros, fenilo, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_4) tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5- o 6-miembros, fenilo, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, o dihidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclohexilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en

donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con piperidinilo o tetrahidropiranilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que contiene 2 sustituyentes que junto con el(los) átomo (s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contienen opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que contiene 2 sustituyentes que tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que contiene 2 sustituyentes que tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo piperidinilo que se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4).

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, alquilo de (C_1-C_3), o R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o

-N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo es monocíclica. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_5-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es ciclohexilmetilo que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es piperidin-1-ilmetilo que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_4), fenilo, heteroarilo, y ciano, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi de (C_1-C_4), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es fenilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es piridinilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno o halógeno. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I),

en donde R^6 es hidrógeno o cloro. En una modalidad más específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R^6 es cloro. En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_6), fenilo, y heteroarilo, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4).

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 es fenilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 es piridinilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_6), cicloalquilo de (C_4-C_6), heterocicloalquilo, y fenilo, en donde dicho alquilo de (C_4-C_6), cicloalquilo de (C_4-C_6), heterocicloalquilo, o fenilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, o

$-SO_2NR^aR^b$.

En una modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es $-NR^aR^b$;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclohexilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es (C_5-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es -NR^aR^b;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclohexilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

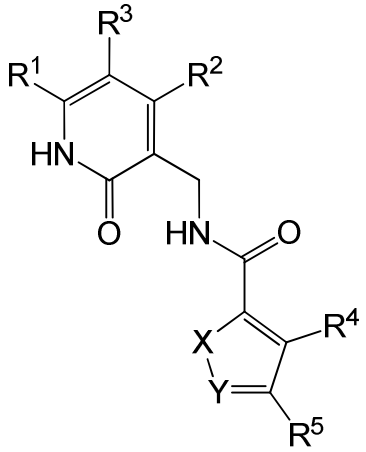
R^5 es (C_5-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

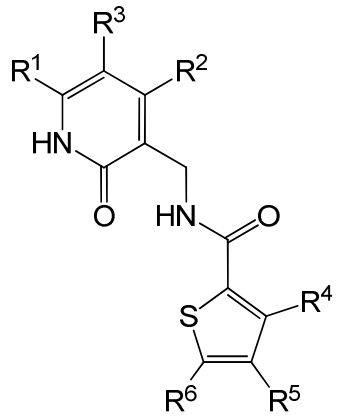
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (II):



(II)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es O, S, o NR^7; Y es N o CR^6; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es O o S y Y es N o CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es O o S y Y es CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es O o S y Y es N. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es S y Y es CR^6.

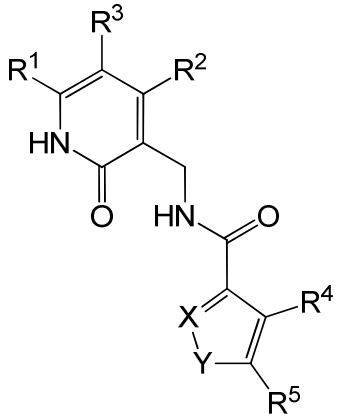
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (II)(a):



(II)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

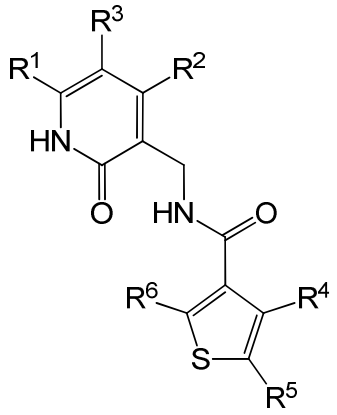
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (III):



(III)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Y es O, S, o NR^7; X es N o CR^6; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es O o S y X es N o CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es O o S y X es CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es O o S y X es N. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es S y X es CR^6.

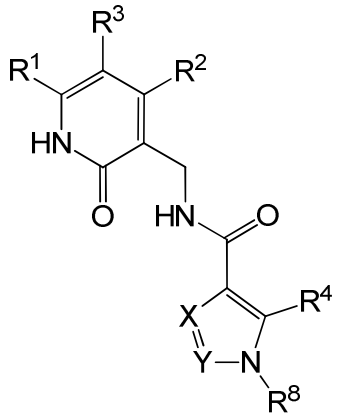
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (III)(a):



(III)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (IV):



(IV)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, en donde X es N o CR^6; Y es N o CR^6; y R^1, R^2,

R^3, R^4, R^6, y R^8 se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en donde X es N y Y es CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IV), en donde X es CR^6 y Y es N. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en donde X y Y cada uno es independientemente CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en donde X y Y cada uno es N.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;

3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida;

5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

(*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida;

((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-

metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo;

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida;

(*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida;

2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida;

2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida;

4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-

metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; y

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden ser preparadas por cualquier método conveniente conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de una base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxi ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, amino ácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos,

metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos, y sulfonatos, tal como xilensulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

Las sales de los compuestos revelados contienen un ácido carboxílico o puede prepararse otro grupo funcional ácido al reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede ser formada con una base que produce un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalino térreo (especialmente de calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales formadas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, *N,N*-*bis*dehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácido básico tal como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, puede ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas deben ser consideradas una forma de un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tal como oxálico o trifluoroacetato, aunque no son por sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener el compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de éstos son incluidos dentro del alcance de la presente invención. Igualmente, se comprende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas diferentes de esas mostradas en la fórmula y estos también están incluidos en el alcance de la presente invención. Será comprendido que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos antes. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. Será comprendido que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos antes.

La invención en cuestión también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los recitados en la Fórmula (I) y los siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de

isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I.

Los compuestos de la invención presente y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos antes mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención presente. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo esos en los que se incorporan isótopos radioactivos tal como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o substrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrón), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un único fotón), todas útiles en la toma de imágenes del cerebro. Además, la substitución con isótopos más pesados, tal como deuterio (es decir, ^{2}H) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducida) y por lo tanto pueden ser preferidas en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) y los otros de esta invención pueden en general ser preparados al realizar los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

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

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

Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humedecedores, solventes, co-solventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascarantes de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglutinantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que incrementan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, surfactantes y agentes amortiguantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir a más de una función y pueden servir a funciones alternativas dependiendo de qué tanto del excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y destreza en la técnica para permitir que éstos seleccionen excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para el experto en la técnica los cuales describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar los excipientes apropiados aceptables farmacéuticamente. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva de manera que múltiples formas de dosis unitaria puedan ser administradas en un momento dado para lograr la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se indica anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de las mismas, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración por alguna vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica

(incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradermal). Estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo mediante la asociación del ingrediente activo con los excipientes.

Cuando se adaptan para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse como unidades individuales tales como tabletas o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite. El compuesto o la sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también pueden ser integrados en un dulce, una hostia, y/o formulación de cinta de lengua para la administración como una medicina de "rápida-disolución".

Por ejemplo para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente activo del fármaco puede ser combinado con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un portador farmacéutico molido similarmente, tal como un carbohidrato comestible, tal como por ejemplo almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservadores, dispersantes y colorantes.

Se producen cápsulas mediante la preparación de una mezcla de polvos, como se describe anteriormente y rellenando las envolturas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvos antes de la operación de relleno. Un agente disgregante o solubilizante tal como el agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. 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. Los desintegradores incluyen, sin limitación, el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Se formulan tabletas, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvos, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y presionando en

tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mediante la mezcla del compuesto, fraccionado de manera adecuada, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular mediante la hidratación con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y aplicando fuerza a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de la máquina de tabletas y el resultado son fragmentos formados de manera imperfecta fraccionados en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir su adherencia a los moldes de formación de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. El compuesto o la sal de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de fluido libre y comprimir en tabletas directamente sin experimentar los pasos de granulación o compresión. Un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera se puede proveer. Se puede añadir una materia colorante a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Se pueden preparar jarabes mediante la disolución del compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa con el sabor adecuado, mientras que se preparan elixires a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto o la sal del mismo en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Dónde sea apropiado, las formulaciones de unidad de dosis para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similar.

En la invención presente, las tabletas y las cápsulas son preferidas para el suministro de la composición farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto

de Fórmula (I) o una sal del mismo, con por lo menos un excipiente.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano. Los compuestos y composiciones de la invención se utilizan para tratar enfermedades de proliferación celular. Los estados de enfermedad que se pueden tratar por los métodos y composiciones que se proporcionan en la presente incluyen, pero no se limitan a , cáncer (se discute más abajo), enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo al injerto, enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, más no limitándose a, cirugía, angioplastia, y similares. Se aprecia que en algunos casos las células no puedan estar en un estado de hiper o hipo proliferación (estado anormal) y aún requieran tratamiento. Por ejemplo, durante la cicatrización de heridas, las células pueden proliferar "normalmente" pero se desea la mejora en la proliferación De este modo, en una modalidad, la invención en la presente incluye la aplicación a células o individuos afligidos o con aflicción inminente con cualquiera de los trastornos o estados.

Las composiciones y los métodos que se proporcionan en la presente parecen ser particularmente útiles para el tratamiento de cáncer incluyendo tumores tal como próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles en el tratamiento de tumores metastásicos o malignos. Más particularmente, los cánceres que se pueden tratar por las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a tipos de tumor tales como astrocítico, de mama, cervical, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, de pulmón, oral, de ovarios, de próstata y carcinomas y sarcomas tiroideos. Más específicamente, estos compuestos se pueden utilizar para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquial), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célulaescamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas(adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado(adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma,leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia),vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata(adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma,coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides,lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular),

colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma,adenoma hepatocelular, hemangioma; Treacto biliar: carcinoma de vejiga biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitomafibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mielomamúltiple, cordoma de tumores de células gigantes malignas, osteocrondroma (exostosis osteocartilaginoso),condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma,meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforma, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos),neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma deendometrio), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario(cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de célulasgranulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célulaescamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras,carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocíticacrónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin,enfermedad de no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Karposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma,dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. De este modo, el término "célula cancerosa" como se proporciona en la presente, incluye una célula afligida por cualquiera de las condiciones antes identificadas o relacionadas.

Los compuestos instantáneos pueden combinarse con o co-administrarse con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden mejorar la actividad o tiempo de disposición de los compuestos. Terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y el uso de por lo menos un método de tratamiento diferente. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un agente de cuidado de apoyo. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la presente invención comprenden la administración de por

lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un agente quimioterapéutico diferente. En una modalidad particular, la invención comprende la administración de por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un agente anti-neoplástico. En aún otra modalidad, la presente invención comprende un régimen terapéutico en donde los inhibidores de EZH2 de esta descripción no están dentro y de ellos mismos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, la cual puede o no puede ser activa como una terapia independiente, la combinación provee un resultado terapéutico útil.

Por el término "co-administrar" y derivados del mismo como se usa en la presente se refiere a cualquier administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describió en la presente y un ingrediente o ingredientes activo adicional, conocidos por ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo tratamiento de radiación y quimioterapia. El término ingredientes o ingrediente activo adicional, como se usa en el presente, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos son administrados en una proximidad de tiempo cercana a cada otra. Además, no importa si los compuestos son administrados en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse tópicamente y otro compuesto puede administrarse oralmente.

Típicamente, cualquier agente anti-neoplástico que tiene actividad contra un tumor susceptible siendo tratado puede ser co-administrado en el tratamiento de cánceres especificados en la presente invención. Ejemplos de tales agentes pueden ser encontrados en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6a edición (Febrero 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podría discernir cuáles combinaciones de agentes serían útiles con base en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Agentes anti-neoplásticos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agentes anti-microtúbulo tales como diterpenoides y alcaloides vinca, complejos de coordinación platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y tiazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas, inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofillotoxinas; antimetabolitos tales como purina y pirimidina análogos y compuestos anti-folato; inhibidores I de topoisomerasa tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de metiltransferasa ADN tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de trayectoria de transducción de señal; inhibidores de angiogénesis tirosina cinasa no-receptor; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad contra un

neoplasma susceptible siendo tratado puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular es clínicamente compatible con terapia empleando un compuesto de la invención. Agentes anti-neoplásticos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos antitumor, agentes antimitóticos, análogos nucleósido, inhibidores de topoisomerasa I y II, análogos hormonales y hormonas; retinoides, inhibidores de histona deacetilasa; inhibidores de trayectoria de transducción de señal incluyendo inhibidores de crecimiento celular o función de factor de crecimiento, inhibidores de angiogénesis e inhibidores de otra cinasa o serina/treonina; inhibidores de cinasa dependiente de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Análogos nucleósido son esos compuestos los cuales son convertidos a trifosfatos desoxinucleótido e incorporados en replicación de ADN en lugar de citosina. ADN metiltransferasas se tornan unidas covalentemente a las bases modificadas resultando en una enzima inactiva y metilación de ADN reducida. Ejemplos de análogos de nucleósido incluyen azacitidina y decitabina las cuales se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplástico. Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento de linfoma de células-T cutáneas. HDACs modifica cromatina a través de la deacetilación de histonas. Además, éstos tienen una variedad de sustratos incluyendo numerosos factores de transcripción y moléculas de señalamiento. Otros inhibidores HDAC están en desarrollo.

Inhibidores de trayectoria de transducción de señal son esos inhibidores los cuales bloquean o inhiben un proceso químico el cual involucra un cambio intracelular. Como se usa en el presente este cambio es proliferación celular o diferenciación o supervivencia. Inhibidores de trayectorias de transducción de señal útiles en la presente invención incluye, pero no están limitados a, inhibidores de receptor tirosina cinasas, no receptor de tirosina cinasas, bloqueadores de dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3-OH cinasas, señalización mioinositol y oncogenes Ras. Inhibidores de trayectoria de transducción de señal pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los métodos descritos arriba.

Inhibidores de angiogénesis de receptor cinasa también pueden encontrar uso en la presente invención. Inhibidores de angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 son discutidos arriba con respecto a inhibidores de transducción de señal (ambos son receptores tirosina cinasas). Otros inhibidores pueden ser usados en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, los cuales no reconocen VEGFR (el receptor tirosina cinasa), pero se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina ($alfa_v$ $beta_3$) que inhiben angiogénesis; endostatina y angiostatina (no-RTK) también pueden probar utilidad en combinación

con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Varios inhibidores de receptores de factor de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos anti-sentido y aptámetros. Cualquiera de esos inhibidores del receptor del factor de crecimiento puede emplearse en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y los métodos/usos descritos en la presente. Trastuzumab (Herceptina®) es un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbitux™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen pero no están limitados a lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesilato (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Agentes anti-microtúbulo o anti-mitótico son agentes de fase específica activos contra los microtúbulos de células de tumor durante la fase de mitosis o M del ciclo celular. Ejemplos de agentes anti-microtúbulo incluyen, pero no están limitados a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anti-cáncer de fase específica que operan en las fases G_2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante unión con su proteína. Desensamblaje de la proteína parece entonces estar inhibido con mitos siendo detenida y muerte celular siguiente. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2*R*,3*S*)-*N*-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del árbol tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL®. Éste es un miembro de la familia taxano de terpenos. Éste fue aislado primero en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem, Soc., 93:2325 (1971), quien caracterizó su estructura mediante métodos cristalográficos de rayos-X y químicos. Un mecanismo para su actividad se relaciona con la capacidad del paclitaxel ara unir tubulina, inhibiendo así crecimiento celular de cáncer. Schiff et al., Proc. Natl, Acad, Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol, Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de síntesis y actividad anticancerígena de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Éste es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuelo (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de enfermedad policística de riñón (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. Tratamiento de pacientes con paclitaxel resulta en supresión de médula espinal (linajes de célula múltiple, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionado con la duración de dosificación por arriba de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars on Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2*R*,3*S*)- *N*-carboxi-3-fenilisoserina *N*-*terc*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído de la aguja del árbol de Tejo Europeo. La dosis de limitación de toxicidad de docetaxel es neutropenia.

Alcaloides de la vinca son agentes anti-neoplásticos específico de fase derivados de la planta de vincapervinca. Alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a tubulina. Consecuentemente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar en microtúbulos. Se cree que la mitosis es detenida en metafase con muerte celular siguiente. Ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque éste tiene indicación posible como una terapia de segunda línea de varios tumores sólidos, éste se indica primariamente en el tratamiento de cáncer testicular y varios linfomas incluyendo la Enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis de vinblastina.

Vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® como una solución inyectable. Vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no-Hodgkin. Alopecia y efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de vincristina y en un menor alcance, ocurren efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-

dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. Vinorelbina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatin, en el tratamiento de varios tumores sólidos, particularmente pulmón de célula no pequeña, mama avanzado y cánceres de próstata refractario de hormona. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de vinorelbina.

Complejos de coordinación de platino son agentes anticancerígenos de no-fase específica, los cuales son interactivos con ADN. Los complejos de platino entran a células de tumor, experimentan aguado y forman reticulaciones de intra e inter filamento con ADN causando efectos biológicos adversos para el tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no son limitados a, cisplatina y carboplatina.

Cisplatina, cis-diamminadicloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como una solución inyectable. Cisplatina está indicada principalmente en el tratamiento de cáncer metastático testicular y de ovario y cáncer de vejiga avanzado Los efectos secundarios de limitación de dosis primarios de cisplatina son nefrotoxicidad, los cuales pueden controlarse mediante hidratación y diuresis y ototoxicidad.

Carboplatina, platino, diammina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como una solución inyectable. Carboplatina está indicada principalmente en la primera y segunda línea de tratamiento de carcinoma de ovario avanzado. Supresión de médula ósea es la toxicidad limitante de dosis de carboplatina.

Agentes alquilantes son agentes específicos anti-cáncer no-fase y electrófilos fuertes. Generalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, para ADN a través de porciones nucleofílicas de la molécula de ADN tales como fosfato, amino, sufhidrilo, hidroxilo, carboxilo y grupos imidazol. Dicha alquilación interrumpe la función del ácido nucléico conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no están limitados a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalan y clorambucil; sulfonatos alquilo tales como busulfan, nitrosoureas tales como carmustino; y traizenos tales como dacarbazina.

Ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible comercialmente como una solución inyectable o tabletas como CYTOXAN®. Ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náusea, vómito y leucopenia son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de ciclofosfamida.

Melfalan, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o tabletas como ALKERAN®. Melfalan está indicado para el tratamiento

paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no amputable de ovario. Supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de dosis más común de melfalan.

Clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanóico está disponible comercialmente como LEUKERAN® en tabletas. Clorambucil está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. Supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de dosis más común de clorambucil.

Busulfan, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible comercialmente como MYLERAN® TABLETS. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. Supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de dosis más común de busulfán

Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como frascos individuales de material liofilizado como BiCNU®. Carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente único o en combinación con otros agentes para tumores de cerebro, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no de Hodgkin. Mielosupresión retardada es el efecto secundario de limitación de dosis más común de carmustina.

Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como como frasco individuales de material como DTIC-Dome®. Dacarbacina está indicado para el tratamiento de melanoma maligno metastático y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de Enfermedad de Hodgkin. Náusea, vómito y anorexia son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de dacarbacina.

Antibióticos anti-neoplásticos son agentes de no-fase específica, que está unido o intercala con ADN. Generalmente, tal acción resulta en complejos de ADN estable o ruptura del filamento, lo cual interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes anti-neoplásticos de antibiótico incluyen, pero no están limitados a, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. Dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y rabdomiosarcoma. Náusea, vómito y anorexia son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de dactinomicina.

Daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. Daunorubicina está indicada para inducción de remisión en el

tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de daunorubicina.

Doxorubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de doxorubicina.

Bleomicina, una mezcla de antibióticos de glicopéptido citotóxico aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. Bleomicina está indicado como un tratamiento paliativo, como un agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de célula escamosa, linfomas y carcinomas testiculares. Toxicidades cutáneas y pulmonares son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de bleomicina.

Inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

Epipodofilotoxinas son agentes anti-neoplásticos específico de fase derivados de la planta de mandrágora. Células que afectan típicamente las epipodofilotoxinas en las fases S y G_2 del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN causando ruptura del filamento de ADN. Las rupturas del filamento se acumulan y sigue muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-etilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y es conocido comúnmente como VP-16. Etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres de pulmón de célula no-pequeña y testicular. Mielosupresión es el efecto secundario más común de etopósido. La incidencia de leucopenialeucopenia tiende a ser más severa que trombocitopenia.

Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y es conocido comúnmente como VM-26. Tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de tenipósido. Tenipósido puede inducir ambos leucopenialeucopenia y trombocitopenia.

Agentes neoplásticos antimetabolitos son agentes anti-neoplásticos específicos de fase que actúan como fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante inhibición de síntesis de

ADN o mediante inhibición de síntesis de base de purina o pirimidina y limitando así la síntesis de ADN. Consecuentemente, la fase S no procede y sigue muerte celular. Ejemplos de agentes anti-neoplásticos antimetabolito incluyen, pero no están limitados a, fluorouracil, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, está disponible comercialmente como fluorouracil. La administración de 5-fluorouracil conduce a inhibición de síntesis de timidilato y también está incorporado en ambos ARN y ADN. El resultado generalmente es muerte celular. 5-fluorouracil está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Mielosupresión y mucositis son efectos secundarios de limitación de dosis de 5-fluorouracil. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1*H*)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que citarabina exhibe especificidad de fase celular en fase-S inhibiendo alargamiento de cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en el crecimiento de cadena ADN. Citarabina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). Citarabina induce leucopenialeucopenia, trombocitopenia y mucositis.

Mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. Mercaptopurina exhibe especificidad de fase celular en la fase-S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. Mercaptopurina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Mielosupresión y mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de mercaptopurina a grandes dosis. Una mercaptopurina útil análoga es azatioprina.

Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. Tioguanina exhibe especificidad de fase celular en la fase-S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. Tioguanina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Mielosupresión, incluyendo leucopenialeucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario de limitación de dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, efectos secundarios gastrointestinales ocurren y pueden ser limitantes de dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fludarabina fosfato y cladribina.

Gemcitabina, monoclorhidrato de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (β-isómero), está disponible comercialmente como GEMZAR®. Gentamicina exhibe especificidad de fase celular en la

fase S bloqueando la progresión de células a través del límite G1/S. Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatin en el tratamiento de cáncer de pulmón de célula no-pequeña avanzado localmente y solo en el tratamiento de cáncer pancreático avanzado localmente. Mielosupresión, incluyendo leucopenialeucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario de limitación de dosis más común de la administración de gemcitabina.

Metotrexato, ácido *N*-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. Metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase-S inhibiendo la síntesis de ADN, reparación y/o replicación a través de la inhibición de ácido dihidrofólico reductasa el cual se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Metotrexato está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no-Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de administración de metotrexato.

Camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o bajo desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. La actividad citotóxica de camptotecinas se cree que está relacionada a su actividad Inhibidora de Topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no están limitadas a irinotecan, topotecan y las varias formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina descritas abajo.

Irinotecan HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable de CAMPTOSAR®.

Irinotecan es un derivado de camptotecina la cual se une, junto con su metabolito activo SN-38, a la topoisomerasa I – complejo de ADN. Se cree que la citotoxicidad ocurre como un resultado de rupturas de filamentos dobles irreparables causadas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN : irintecan o SN-38 complejo ternario con enzimas de replicación. Irinotecan está indicado para el tratamiento de cáncer metastático del colon o recto. Los efectos secundarios de limitación de dosis de irinotecan HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia y efectos GI, incluyendo diarrea.

Topotecan HCl, monoclorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecan es un derivado de camptotecina la cual se une al complejo de la topoisomerasa I - ADN y evita recombinación de ruptura de filamento individual causada por Topoisomerasa I en respuesta a cepas torsionales de la molécula de ADN. Topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer de

pulmón de célula pequeña. El efecto secundario de limitación de dosis de topotecan HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), dependiendo de la condición a ser tratada, la vía de administración y la edad, el peso y la condición del paciente o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen un cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se indica anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de las mismas, de un ingrediente activo. Además, estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración por alguna vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradermal). Estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo mediante la asociación de un compuesto de fórmula (I) con el(los) portador(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

Se producen cápsulas mediante la preparación de una mezcla de polvos, como se describe anteriormente y rellenando las envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvos antes de la operación de relleno. Un agente disgregante o solubilizante tal como el agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. 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. Los desintegradores incluyen, sin limitación, el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Se formulan tabletas, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvos, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y presionando en tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mediante la mezcla del compuesto, fraccionado de manera adecuada, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por medio de moldes de formación de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de fluido libre y comprimir en tabletas directamente sin experimentar los pasos de granulación o compresión. Un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera se puede proveer. Se puede añadir una materia colorante a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma de dosis unitaria de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula (I). Se pueden preparar jarabes mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con el sabor adecuado, mientras que se preparan elixires a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de unidad de dosis para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incrustando material de partículas en polímeros, cera o similar.

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

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral

incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos y solutos que hacen la composición isotónica con la sangre del destinatario indicado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y frascos sellados y pueden ser almacenadas en una condición seca por congelamiento (liofilizada) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse suspensiones y soluciones de la inyección extemporáneas de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes de sabor.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del destinatario indicado, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración y finalmente estará bajo el criterio del encargado que prescribe el medicamento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de anemia generalmente estará en el intervalo de 0.001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, de manera adecuada en el intervalo de .01 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día será de manera adecuada de 7 a 700 mg y esta cantidad puede ser dada en una sola dosis por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o seis) sub-dosis por día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc. como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) *per se*. Se investiga que dosis similares podrían ser apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones que se mencionaron arriba.

Definiciones

Los términos son utilizados dentro de sus significados aceptados. Las definiciones siguientes pretenden clarificar, pero no limitar, los términos definidos.

Como se usa en la presente, the término "alquilo" representa una porción de hidrocarburo saturado, recto o ramificado que tiene un número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo de (C_1-C_6)" se refiere a una porción alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilos ejemplares incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, y hexilo.

Cuando el término "alquilo" se utiliza en combinación con otros grupos sustituyentes, tal como "halo(C_1-C_4)alquilo", "hidroxi(C_1-C_4)alquilo" o "aril(C_1-C_4)alquilo-", el término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, o recta divalente en donde el punto de unión es a través de la porción alquilo. El término "halo(C_1-C_4)alquilo" pretende significar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena recta o ramificada. Ejemplos de los grupos "halo(C_1-C_4)alquilo" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a , -CF_3 (trifluorometilo), -CCl_3 (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo. Ejemplos de los grupos "aril(C_1-C_4)alquilo-" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo), 1-metilbencilo (1-feniletilo), 1,1-dimetilbencilo (1-fenilisopropilo), y fenetilo (2-feniletilo). Ejemplos de grupos "hidroxi alquilo de (C_1-C_4)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, e hidroxiisopropilo.

Cuando el término "alquenilo" (o "alquenileno") se utiliza se refiere a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contiene el número especificado de átomos de carbono y por lo menos 1 y hasta 5 enlaces dobles de carbono-carbono. Ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido en lo anterior, unido a través de un átomo de oxígeno enlazante. El término "alcoxi de (C_1-C_4)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos un átomo de oxígeno enlazante. Grupos ejemplares de "alcoxi de (C_1-C_4)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi, y *t*-butoxi.

Cuando se usa "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono. De este modo, por ejemplo, el término "cicloalquilo de (C_3-C_8)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Grupos ejemplares de "cicloalquilo de (C_3-C_8)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente, el término"cicloalquiloxi" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, definido en lo anterior, unido a través de un átomo de oxígeno enlazante. Grupos ejemplares de "cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-" útiles en la presente invención incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

Como se usa en la presente, el término "bicicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado, puenteado, fusionado o espiro que contiene el número especificado

de átomos de carbono. Grupos ejemplares de "bicicloalquilo de (C_6-C_{10})" incluyen, pero no se limitan a biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, octahidropentalenilo, biciclo[4.2.0]octilo, decahidronaftalenilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[3.4]octilo, espiro[2.5]octilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[3.5]nonilo, y espiro[4.5]decilo.

El término "halógeno" y "halo" representan sustituyentes de cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende representar el radical -OH.

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o porción que comprende un radical no aromático, monovalente monocíclico o bicíclico, que es saturado o parcialmente saturado, que contiene 3 a 12 átomos del anillo, que incluye 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del nitrógeno, oxígeno, y azufre, incluyendo N-óxidos, óxido de azufre , y dióxidos. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos útiles en la presente invención incluyen pero no se limitan a , aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, octahidro-1*H*-indolilo, hexahidro-1*H*-indolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, hexahidro-1*H*-isoindolilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azaespiro[4.5]decanilo, azaespiro[4.5]decenilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azaespiro[5.5]undecenilo, azabicilo[3.2.1]octilo, azabicilo[3.3.1]nonilo, azabicilo[4.3.0]nonilo, oxabicilo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiranilo, y 1,5,9-triazaciclododecilo.

Como se usa en la presente, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o porción que comprende un radical monocíclico no aromático, monovalente, el cual es saturado o parcialmente insaturado, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, el cual incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatiolanilo, 1,4-oxatianilo y 1,4-ditianilo.

Como se usa en la presente, el término"heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo que contiene un radical heterocicloalquilo, definido en lo anterior, unido a través de un átomo de oxígeno enlazante. Ejemplos ilustrativos de los grupos heterocicloalquiloxi útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aziridiniloxi, azetidiniloxi, pirrolidiniloxi, pirazolidiniloxi,

pirazoliniloxi, imidazolidiniloxi, imidazoliniloxi, oxazoliniloxi, tiazoliniloxi, tetrahidrofuraniloxi, dihidrofuraniloxi, 1,3-dioxolaniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, tetrahidropiraniloxi, dihidropiraniloxi, 1,3-dioxaniloxi, 1,4-dioxaniloxi, 1,3-oxatiolaniloxi, 1,3-oxatianiloxi, 1,3-ditianiloxi, hexahidro-1*H*-1,4-diazepiniloxi, azabicilo[3.2.1]octiloxi, azabicilo[3.3.1]noniloxi, azabicilo[4.3.0]noniloxi, oxabicilo[2.2.1]heptiloxi, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiraniloxi, y 1,5,9-triazaciclododeciloxi.

El término "arilo" se refiere a grupos bicíclicos monocíclicos o fusionados que tienen 6 a 14 átomos de carbono y que tienen por lo menos un anillo aromático que cumple con las Reglas de Hückel. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, indenilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radial hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo N-óxidos. Heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 8 heteroátomos. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 10 átomos del miembro. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 6 átomos del miembro (carbonos y heteroátomos). Heteroarilos ejemplares de 5- o 6-miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tioefenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo. Otros grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo.

Como se usa en la presente, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como es utilizado en la presente, el término "opcionalmente" significa que los

acontecimientos subsiguientemente descritos pueden o no pueden ocurrir, e incluyen ambos acontecimientos que ocurren y los acontecimientos que no ocurren.

Como se utiliza en la presente, a menos que se defina de otra forma, la frase "opcionalmente sustituido" o sus variaciones denotan una sustitución opcional, incluyendo grados múltiples de sustitución, con uno o o más grupo sustituyentes. La frase no se debe interpretar como duplicativa de las sustituciones en la presente descritas y mostradas.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento", se refiere a aliviar la condición especificada, eliminando o reduciendo uno o más síntomas de la condición, desacelerando o eliminando el inicio o la progresión de la condición, y previniendo o demorando la reaparición de la condición en un sujeto anteriormente afligido o diagnosticado.

Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador, o médico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no ha recibido tal cantidad, tiene como resultado un tratamiento mejorado, la curación, la prevención, o la mejora de una enfermedad, del desorden, o del efecto secundario, o una disminución en la tasa del avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal. Para el uso en la terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula (I), así como las sales del mismo, pueden ser administradas como la sustancia química cruda. Adicionalmente, el ingrediente activo puede ser presentado como una composición farmacéutica.

Preparación de compuestos

Abreviaturas

Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
$CHCl_3$	cloroformo
CH_3CN	acetonitrilo
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
CuBr	bromuro de cobre (I)
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano

DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
ES	electroaspersión
Et_2O	dietil éter
EtOH	Etanol
h	hora(s)
H_2	gas hidrógeno
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
H_2O	agua
H_2SO_4	ácido sulfúrico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
I_2	yodo
$In(OTf)_3$	trifluorometansulfonato de indio (III)
KOEt	etóxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida espectrometría de masa
$LiClO_4$	perclorato de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me_3OBF_4	tetrafluoroborato de trimetiloxonio
MeOH	metanol
$MgCl_2$	cloruro de magnesio
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masa
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
NaCl	cloruro de sodio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio

$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaOMe	metóxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$Na_2S_2O_3$	tiosulfato de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NH_3	amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OAc	acetato de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NIS	*N*-yodosuccinimida
NMM	*N*-metilmorfolina
PCl_5	pentacloruro de fósforo
Pd/C	paladio en carbono
$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
$POCl_3$	cloruro de fosforilo
PtO_2	óxido de platino
RT	temperatura ambiente
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
TBME	*terc*-butil metil éter
t-BuOH	*terc*-butanol
t-BuOK	*terc*-butóxido de potasio
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
$Ti(OCH(CH_3)_2)_4$	isopropóxido de titanio(IV)
TFA	ácido trifluoroacético
Xantphos	(9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
$Zn(OTf)_2$	trifluorometansulfonato de zinc

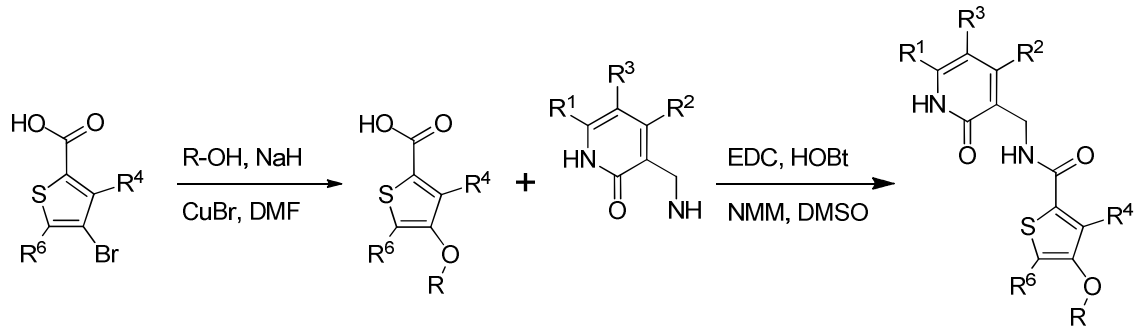
Esquemas de Síntesis Genérica

Los compuestos de esta invención pueden ser hechos por una variedad de métodos, incluyendo métodos de síntesis, estándar y bien conocidos. Los métodos de síntesis generales e ilustrativos son indicados en lo siguiente y entonces específicos de la invención son preparados en los ejemplos de trabajo. El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente no es compatible con los métodos de síntesis descritos en la presente, el sustituyente puede ser protegido con un grupo protector conveniente que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede ser removido en un punto conveniente en la secuencia de la reacción para proporcionar un intermediario deseado o compuesto objetivo. En todos los esquemas descritos en lo siguiente, los grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos son empleados cuando son necesarios de acuerdo con los principios generales de la química de síntesis. Los grupos protectores son manipulados de acuerdo con los métodos estándar de la síntesis orgánica (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporado como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos son removidos en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución debe ser consistente con la preparación de los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o son formados de materiales de partida disponibles en el comercio usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 o métodos análogos. Un alcohol apropiadamente sustituido se acopla a un ácido 4-bromo-tiofen-2-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regiosómero) por medio de una reacción mediada por cobre para producir un tiofeno sustituido con alcoxi. El acoplamiento del ácido carboxílico con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 1

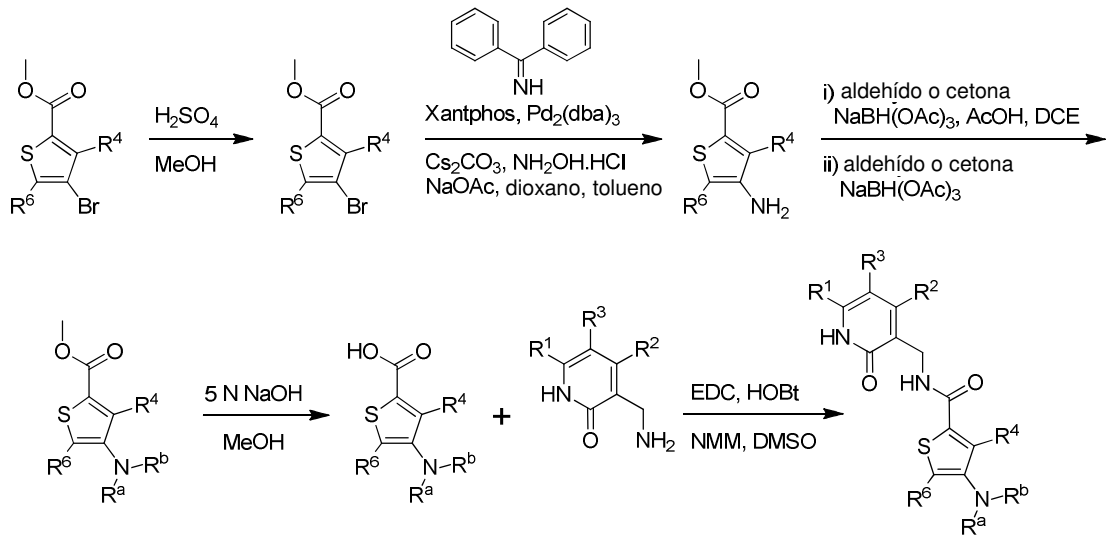
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 2 o métodos análogos. La esterificación de un ácido 4-bromo-tiofen-2-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regiosómero) proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acoplamiento mediada por paladio con una imina de benzofenona produce el aminotiofeno. Las alquilaciones reductivas sucesivas del grupo amino con los aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos proporciona las aminas sustituidas. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 2

Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)

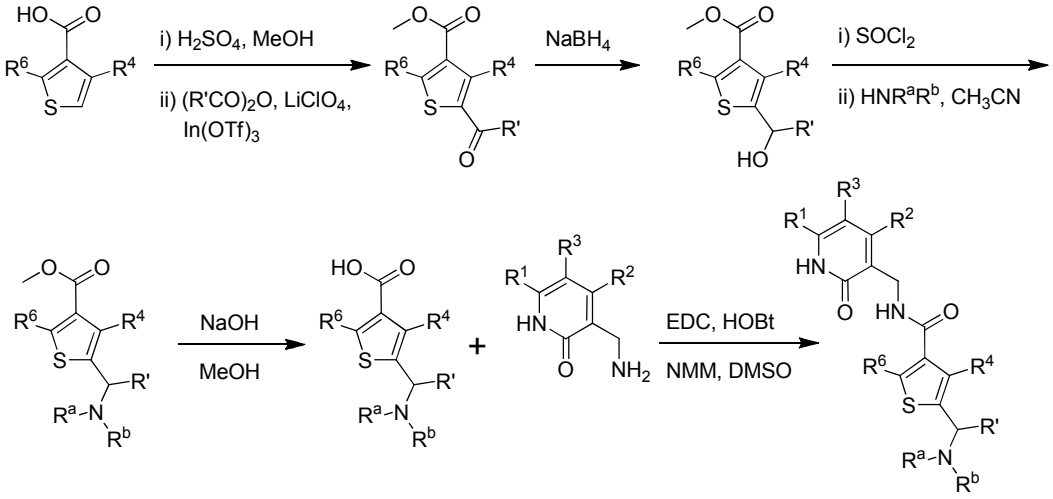


Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 3 o métodos análogos. La esterificación de un ácido tiofen-3-carboxílico apropiadamente

sustituido (o su regiosómero) proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acilación mediada por indio con un anhídrido apropiadamente sustituido (o acilcloruro) produce el 5-aciltiofeno. La reducción de la cetona, seguido por la conversión del alcohol al cloruro correspondiente con el tionilcloruro y desplazamiento posterior con aminas apropiadamente sustituidas (o alcoholes) produce los derivados sustituidos. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 3

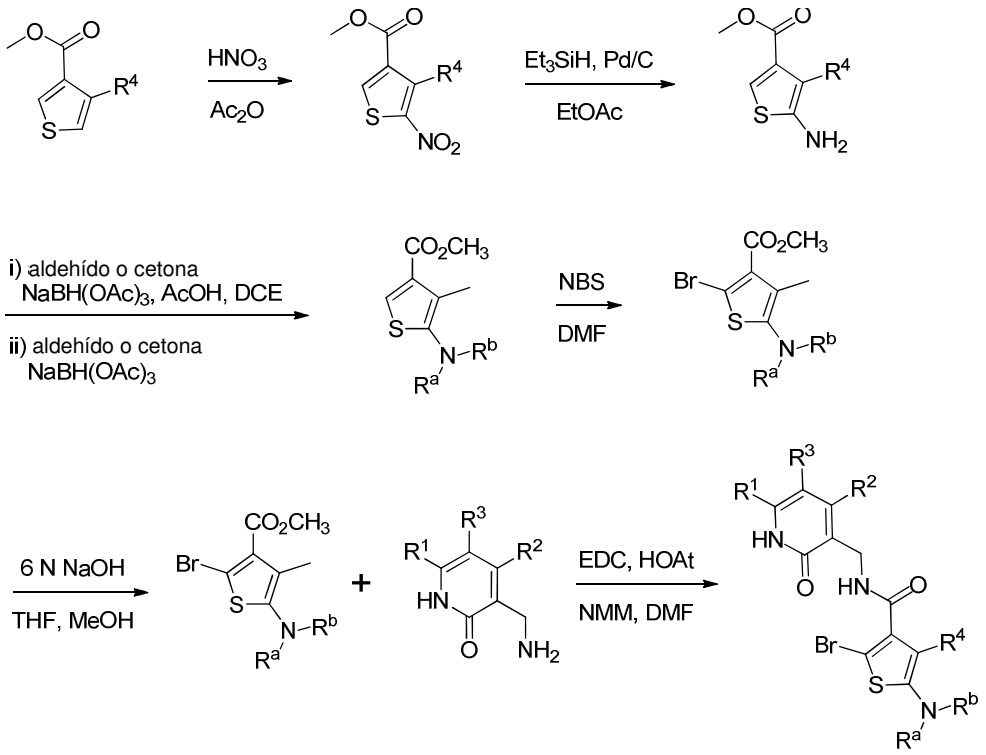
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 4 o métodos análogos. La nitración de un 4-tiofen-3-carboxilato apropiadamente sustituido, seguido por la reducción del grupo nitro proporciona los aminotiofenos correspondientes. Las alquilaciones reductivas sucesivas del grupo amino con los aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos proporciona las aminas sustituidas. La bromación en el anillo tiofeno produce los bromotiofenos correspondientes. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 4

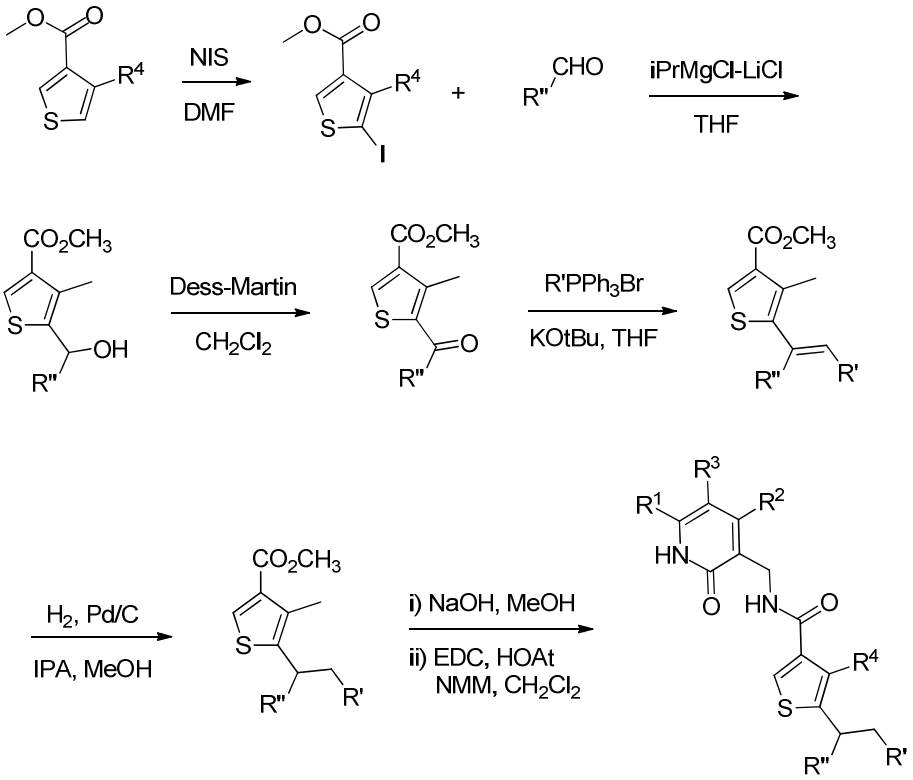
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 5 o métodos análogos. La yodación de un 4-tiofen-3-carboxilato apropiadamente sustituido proporciona el yodotiofeno correspondiente. Un acoplamiento mediado por cobre de un aldehído apropiadamente sustituido, seguido por la oxidación del alcohol resultante proporciona la tiofen-cetona correspondiente. Una olefinación de Wittig, seguido por la reducción de un doble enlace proporciona el tiofeno sustituido correspondiente. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 5

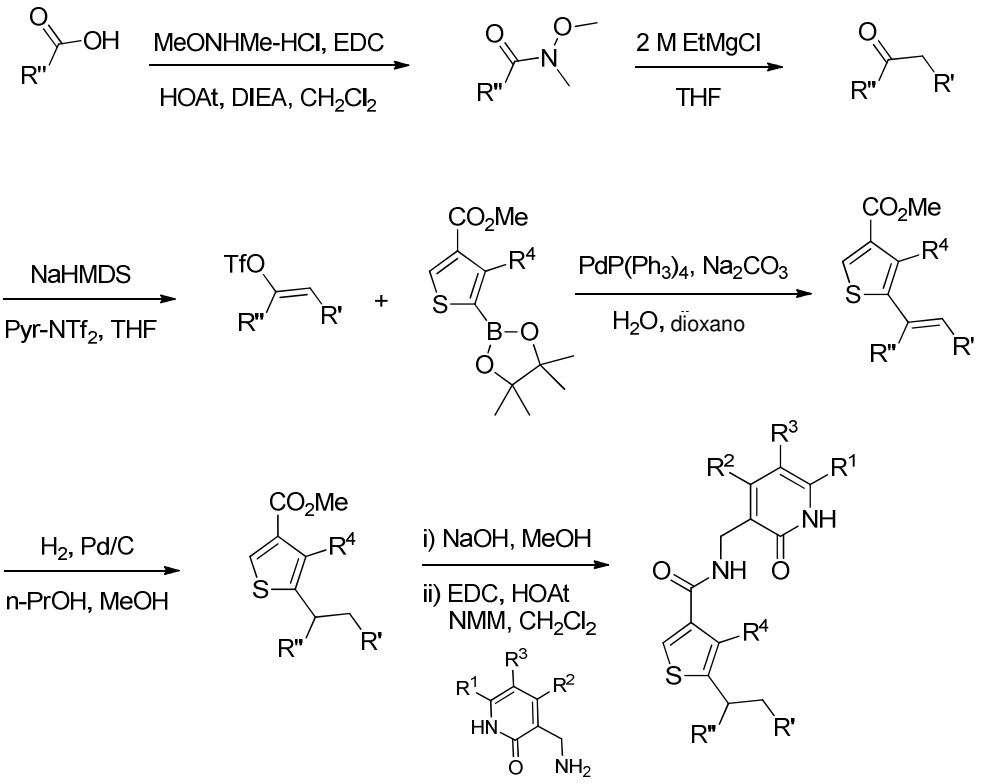
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) del Esquema 5 se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 6 o métodos análogos. La conversión de un ácido carboxílico apropiadamente sustituido a su amida de Weinreb correspondiente, seguido por tratamiento con un reactivo de Grignard de alquilo proporciona la cetona sustituida correspondiente. La formación del viniltriflato, seguido por un acoplamiento cruzado mediado por paladio con un tiofenboronato apropiadamente sustituido proporciona el tiofeno sustituido correspondiente. La reducción del doble enlace, seguido por la saponificación del éster y acoplamiento del del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 6

Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Experimentales

Las siguientes pautas se aplican a todos los procedimientos experimentales que se describen en la presente. Todas las reacciones se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno utilizando cristalería secada en horno, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas del baño), y son aproximadas. El aire y líquidos sensibles a la humedad se transfirieron por medio de una jeringa. Los reactivos se utilizaron conforme se recibían. Los solventes utilizados fueron aquéllos que se nombran como "anhidros" por los vendedores. Las molaridades nombradas para los reactivos en soluciones son aproximadas, y se utilizaron sin titulación anterior contra un estándar correspondiente. Todas las reacciones se agitaron por medio de una barra agitadora, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento se realizó utilizando baños de calentamiento que contienen aceite de silicio, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones que se realizaron por irradiación por microondas (0 – 400 W a 2.45 GHz) se realizaron de esta forma utilizando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con frascos EXP de microondas Biotage (0.2 – 20 mL) y septos y tapas. Los niveles de irradiación utilizados (es decir, altos normales, bajos) basados en la carga iónica y solvente se basaron en las especificaciones del

vendedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C se realizó utilizando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y sulfato de sodio utilizados como agentes de secado fueron de grado anhidro, y se utilizaron de manera intercambiable. Los solventes descritos como removidos "*in vacuo*" o "bajo presión reducida" se hicieron de esta manera por evaporación giratoria.

La cromatografía en gel de sílice en fase normal preparativa se llevó a cabo utilizando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o ISCO Gold (4 g-330 g), o un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g – 3-00g), o un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10g – 100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se realizó utilizando una columna YMC-pack (ODS-A 75x30mm) como fase sólida, a menos que se indique de otra forma. Una fase móvil de 25mL/min A (CH_3CN-0.1% TFA): B (agua-0.1% TFA), 10-80% de gradiente A (10 min) se utilizó con detección de UV a 214 nM, a menos que se indique lo contrario.

Un espectrómetro de masa cuadrupolar sencillo PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se operó utilizando ionización por electroaspersión en el modo de detección de iones positivos. El gas de nebulización se generó de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, USA) y se suministró a 448159.22 Pascales y el gas de cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado desde un recipiente de nitrógeno líquido de Dewar a 344737.86 Pascales. El voltaje aplicado a la aguja de electroaspersión fue de 4.8 kV. El orificio se fijó a 25 V y el espectrómetro de masa se escaneó a una velocidad de 0.5 escaneo/seg utilizando una masa de paso de de 0.2 amu y recolectando datos de perfil.

Método A LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masa utilizando un aparato de muestras CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringa Hamilton de 10 uL que realizó la inyección en una válvula de inyección de 10 puertos Valco. La bomba de HPLC fue una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) operada a 0.3 mL/min y un gradiente lineal de 4.5% A a 90% B en 3.2 min. con una permanencia de 0.4 min. La fase móvil se compuso de 100% (H_2O 0.02% TFA) en un recipiente A y 100% (CH_3CN 0.018% TFA) en un recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna fueron 1 mm x 40 mm. La detección fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Método B, LCMS. Alternativamente, un sistema HPLC analítico Agilent 1100 con LC/MS se utilizó y operó a 1 mL/min y un gradiente lineal 5% A a 100% B en 2.2 min con una permanencia de 0.4 min. La fase móvil se compuso de 100% (H_2O 0.02% TFA) en un recipiente A y 100% (CH_3CN 0.018% TFA) en un recipiente B. La fase estacionaria fue Zobax (C8) con un tamaño práctico de 3.5 um y las dimensiones de la columna fueron 2.1 mm x 50 mm. La detección

fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Método C, LCMS. Alternativamente, se utilizó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 × 4.6 mm, 5 μm). HPLC se realizó en un sistema Agilent-1200 serie UPLC equipado con columna Zorbax SB-C18 (50 × 4.6 mm, 1.8 μm) eluyendo con CH_3CN: Regulador de pH de NH_4OAc. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

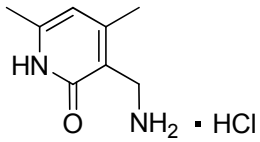
Los espectros de ^{1}H-RMN se registraron a 400 MHz utilizando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con administrador ACD Spect v. 10 utilizado para reprocesamiento. Las multiplicidades que se indican son: s=singlete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, quint= quinteto, sxt= sexteto, m=multiplete, dd = doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes etc. y br indica un seña amplia. Todas las RMNs en DMSO-d_6 a menos que se indique lo contrario.

HPLC analítica: Los productos se analizaron por el sistema de Cromatografía Analítica Agilent 1100, con columna 4.5 x 75 mm Zorbax XDB-C18 (3.5 um) a 2 mL/min con un gradiente de 4 min de 5% de CH_3CN (0.1% de ácido fórmico) a 95% de CH_3CN (0.1% de ácido fórmico) en H_2O (0.1% de ácido fórmico) y una permanencia de 1 min.

INTERMEDIARIOS

Intermediario 1

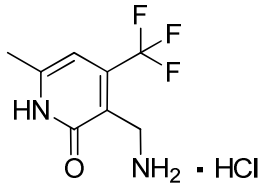
Clorhidrato de 3-(Aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona



Pd/C (10%) (3.24 g) se cargó en una botella de Parr seca de 2 L y se agregó una pequeña cantidad de AcOH. A continuación se agregó 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro- piridin-3-carbonitrilo (30 g, 202.7 mmoles), NaOAc (30.75 g, 375.0 mmoles), PtO_2 (0.218 g), y AcOH (1 L). La botella se tapó, se colocó en un aparato de Parr, y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (689475.72 Pascales) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El solvente se removió para dar un residuo que se trató con 150 mL de HCl conc., y los sólidos formados se filtraron. El filtrado amarillo se concentró. Al compuesto crudo se le agregaron 30 mL de HCl conc. y 150 mL de EtOH, los contenidos se enfriaron a 0 °C, y se agitaron a 0 °C durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con EtOH frío, Et_2O, y se secaron. El producto se recolectó como 36 g. Este lote se combinó con otros lotes preparados en escalas más chicas y se trituraron con Et_2O para dar 51 g del compuesto del título puro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 8.13 (br s, 3 H) 5.93 - 6.01 (m, 1 H) 3.72- 3.80 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H).

Intermediario 2

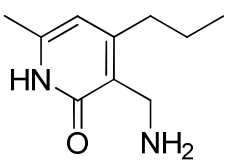
Clorhidrato de 3-(Aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1*H*)-piridinona



A una botella de Parr de 500 mL seca equipada con entrada de nitrógeno se agregaron NaOAc (1.502 g, 18.30 mmoles), 10% Pd/C (1.579 g, 0.742 mmoles), PtO_2 (0.011 g, 0.049 mmoles) y una pequeña cantidad de AcOH para humedecer los catalizadores, bajo una corriente de nitrógeno. A continuación se agregó 2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo (2.0 g, 9.89 mmoles) seguido por AcOH (175 mL) mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se sellaron, se colocaron en una agitador de Parr, y se hicieron reaccionar a 275790.29 Pascales de H_2 durante 6 hr ca., manteniendo la presión de H_2 entre 137895.14 y 275790.29 Pascales (el recipiente se rellenó dos veces). El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y la almohadilla del filtro se lavó además con una pequeña cantidad de AcOH. Los volátiles se removieron *in vacuo* para producir un residuo, que se secó bajo alto vacío durante 45 min. El sólido se suspendió en HCl conc. (12 mL), se agitó y se filtró. El filtrado claro se concentró *in vacuo* y el residuo se secó bajo alto vacío. El sólido recolectado se suspendió en HCl conc. (2 mL) y se diluyó con EtOH (13 mL). Los contenidos se agitaron y se almacenaron a 0 °C ca. (congelador) durante 30 min para dar un sólido blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOH frío (5 mL). El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante 1 h para dar clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1*H*)-piridinona (0.95 g, 40%). LCMS ES (M+H) = 206.9. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 3.40 - 3.62 (m, 2 H), 3.87 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 8.12 - 8.37 (m, 3 H).

Intermediario 3

3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona



a) 6-Metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

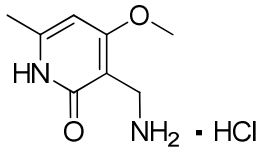
A una solución de DMSO (300 mL) que contiene *t*-BuOK (20 g, 178 mmoles) y cianoacetamida (16.5 g, 196 mmoles) se agregó (3*E*)-3-hepten-2-ona (20 g, 178 mmoles), y los contenidos se agitaron a TA durante 30 min. *t*-BuOK adicional (60 g, 534 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de oxígeno durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H_2O, y luego 5 volúmenes de 4 N HCl, que se agregaron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (10 g, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.25 – 12.40 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 – 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

b) Clorhidrato de 3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona

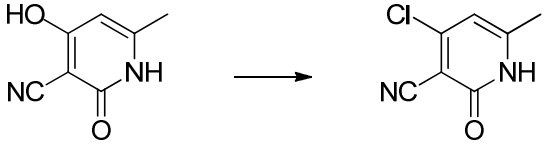
A una solución de THF enfriada con baño de hielo (100 mL) de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (3 g, 17 mmoles) se agregó $NaBH_4$ (1.5 g, 39.2 mmoles) y I_2 (4.3 g, 17 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se calentó a reflujo durante 3h, y luego se dejó enfriar a TA. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se acidificó por adición lenta de 6 N HCl (1 mL). La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona como un sólido (1.2 g, 60%). LCMS ES (M+H) = 181.1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 – 7.95 (br s, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.80 – 3.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.43 – 1.49 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

Intermediario 4

Clorhidrato de 3-(Aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona



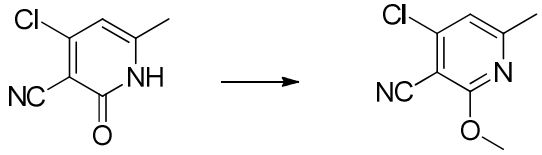
a) 4-Cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



A una solución agitada de PCl_5 (18.03 g, 87 mmoles) en $CHCl_3$ (100 mL) se agregó

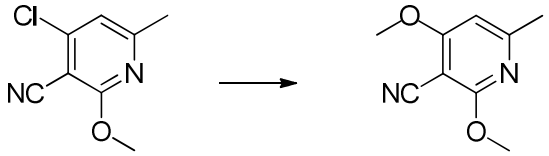
$POCl_3$ (8.07 mL, 87 mmoles), seguido por 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (10 g, 66.6 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 72 °C hasta la desaparición del material de partida (por LCMS). El volumen de reacción se redujo por aproximadamente 1/2 *in vacuo*, tiempo en el cual la mezcla se vertió en hielo/agua con agitación vigorosa. El nitrógeno se hizo fluir sobre la mezcla durante 1 h para remover los volátiles y producir una suspensión. Los sólidos se filtraron, se lavaron con una pequeña cantidad de agua y se secaron bajo vacío durante la noche. El sólido aislado (9.7 g) se diluyó con EtOH (97 mL) y la mezcla se calentó durante 30 min, luego se dejó enfriar a TA durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío para dar 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (4.37 g, 18.15 mmoles, rendimiento al 27.2 %, est. 70% de pureza). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (br. s., 1H), 6.54 (s, 1H), 2.28 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 168.9.

b) 4-Cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo



A una suspensión agitada de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2.96 g, 17.56 mmoles) en DCM (100 mL) se agregó Me_3OBF_4 (3.25 g, 21.95 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h, tiempo en el cual se agregó 1 N NaOH/agua con hielo (150 mL). La mezcla se agitó durante ~20 min. La capa orgánica se removió, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM y tolueno y se purificó dos veces por cromatografía instantánea (Isco 40 g y 80 g de columna de sílice; Gradiente B: 5-40%; A: heptano, B: EtOAc) para producir 4-cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.10 g, 5.90 mmoles, rendimiento al 33.6 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 3H), 2.45 - 2.49 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 183.

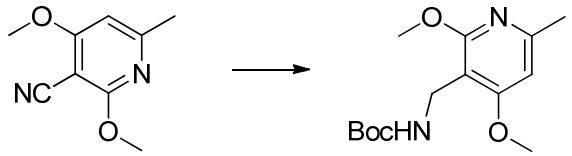
c) 2,4-Dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo



A una suspensión de 4-cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.10 g, 6.02 mmoles) en MeOH (10 mL) se agregó NaOMe (0.5 M en MeOH, 48.2 mL, 24.10 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 1 h (suspensión lentamente disuelta). La reacción se

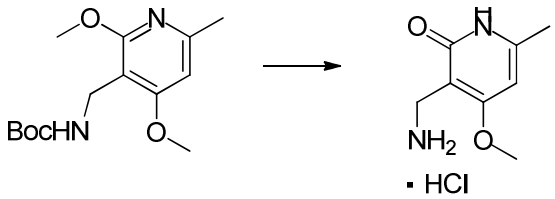
enfrió en un baño con hielo durante 5 min, luego se agregó AcOH (1.379 mL, 24.10 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo en el cual los volátiles se removieron *in vacuo*. El sólido blanco se diluyó con agua para formar una suspensión y se agregó $NaHCO_3$ saturado (1-2 mL). Los sólidos se filtraron y se lavaron con una pequeña cantidad de agua para dar 2,4-dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.03 g, 5.66 mmoles, rendimiento al 94 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.39 - 2.47 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 179.

d) ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-Butilo



A una solución de 2,4-dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.03 g, 5.78 mmoles) en MeOH (25 mL) y THF (25 mL) se agregó TEA (4.03 mL, 28.9 mmoles) y Boc_2O (4.03 mL, 17.34 mmoles). La mezcla se colocó en un reactor de H-Cube (cartucho de níquel Raney, 1 mL/min, 275790.29 Pascales) y se calentó a 40 ºC durante 24 h, tiempo en el cual se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por medio de cromatografía de columna instantánea (40 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-75%; A:heptano. B: EtOAc para dar ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (950 mg, 3.23 mmoles, rendimiento al 55.9 %) como un sólido blanco (después de la trituración con Et_2O). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.61 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ 283.

e) Clorhidrato de 3-(Aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona

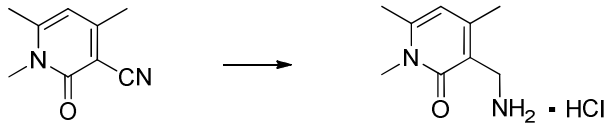


Una solución de ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.95 g, 3.36 mmoles) en 4 M HCl en 1,4-dioxano (10.09 ml, 40.4 mmoles) se calentó a 90 ºC hasta que el material de partida se consumió (por LCMS). Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo resultante se trató con EtOH (15 mL). Un sólido blanco se precipitó. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se trató con TBME y se concentró (2x) para proporcionar

clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (638mg, 2.96 mmoles, rendimiento al 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 3H), 6.20 (s, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 3H), 3.72 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.16 - 2.30 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 169.

Intermediario 5

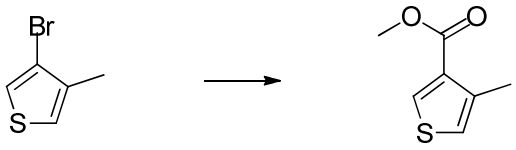
Clorhidrato de 3-(Aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1*H*)-ona



Una botella de Parr de 500 mL seca se cargó con NaOAc (1.871 g, 22.81 mmoles), Pd/C (1.968 g, 0.925 mmoles) y PtO_2 (0.014 g, 0.062 mmoles). Se agregó una pequeña cantidad de AcOH para humedecer los catalizadores. 1,4,6-Trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (2.0g, 12.33 mmoles) se disolvió en AcOH (175 mL) [nota: el calentamiento fue necesario para lograr la disolución completa]. La solución caliente se agregó a la botella de Parr. La botella de Parr se mantuvo bajo nitrógeno durante las transferencias del reactivo. La mezcla de reacción se agitó a 275790.29 Pascales de H_2 durante aproximadamente 1 h. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó reposar bajo H_2 (275790.29 Pascales) durante la noche. Al siguiente día la agitación comenzó hasta que se detuvo el consumo de H_2. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó reposar bajo H_2 (275790.29 Pascales) durante 1 h, tiempo en el cual la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con una pequeña cantidad de AcOH. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en HCl concentrado (12 mL). El NaCl sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en HCl concentrado (1 mL) y se diluyó además con EtOH (13 mL). El matraz se raspó y se enfrió para dar un sólido blanco. La mezcla se enfrió en un congelador durante 30 min, tiempo en el cual se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH frío (5 mL). Los sólidos recolectados se secaron bajo vacío (45 °C) para proporcionar clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetil-2(1*H*)-piridinona (1.10g, 5.43 mmoles, rendimiento al 44.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.78 (q, *J* = 5.73 Hz, 2 H) 6.14 (s, 1 H) 8.15 (br. s., 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 150.1.

Intermediario 6

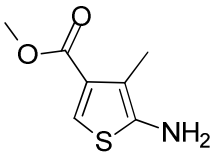
4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



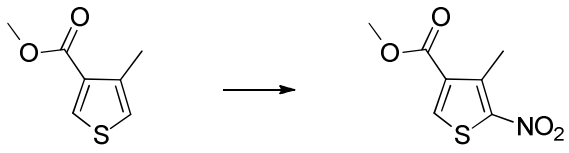
A una solución de 3-bromo-4-metiltiofeno (25 g, 141 mmoles) en THF (50 mL) bajo nitrógeno a TA se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio (1.3 N in THF, 120 mL, 156 mmoles). La reacción se mantuvo durante 24 h, tiempo en el cual se enfrió a -78 ºC y se trató con cloroformiato de metilo (12 mL, 155 mmoles) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró bajo vacío para remover la mayor parte del THF y se diluyó con EtOAc (200 mL). La solución se agregó a $NaHCO_3$ saturado (300 mL) y se agitó durante 60 min (la fase acuosa contenía una suspensión blanca). La mezcla se transfirió a un embudo separador y la fase acuosa que contenía la suspensión blanca se removió. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto se destiló por vía corta bajo vacío (3 a 2 mmHg). La fracción principal se destiló de 55 a 65 ºC (baño de aceite 75 a 90 ºC) y contenía 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (15.3 g, 98 mmoles, rendimiento al 69.4%) como un líquido claro (94% puro por medio de LCMS). El primer licor (3.2 g, 20.48 mmoles, 14.5%) fue 88% puro por medio de LCMS. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 1.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.8.

Intermediario 7

5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



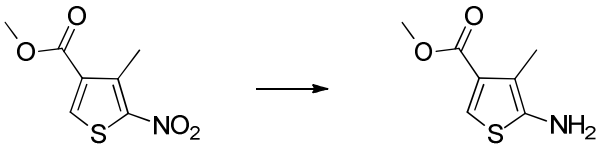
a) 4-metil-5-nitrotiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución fría (0 °C) de Ac_2O (82 mL, 864 mmoles) se agregó gota a gota ácido nítrico (38.6 mL, 864 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución se

mantuvo durante 30 min, tiempo en el cual una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (15 g, 96 mmoles) en Ac_2O (82 mL, 864 mmoles) se agregó gota a gota, de nueva cuenta manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 30 min y se vertió en agua con hielo (800 mL). Los sólidos se filtraron, se suspendieron en agua (300 mL), se agitaron durante 30 min y se filtraron de nueva cuenta. 4-metil-5-nitrotiofen-3-carboxilato de metilo (20 g, 94 mmoles, rendimiento al 98 %) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 201.9.

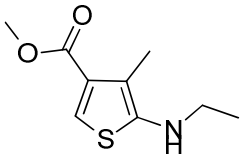
b) 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



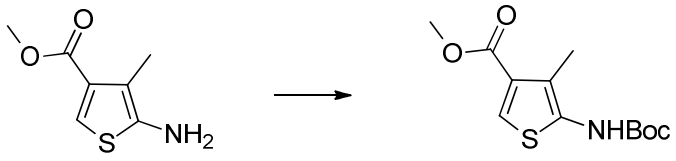
Una solución de 4-metil-5-nitrotiofen-3-carboxilato de metilo (10 g, 49.7 mmoles) en EtOAc (350 mL) se desgasificó bajo N_2. A la solución se agregó 10% Pd/C (Degussa húmeda, 13.22 g, 12.43 mmoles), seguido por trietilsilano (35.7 mL, 224 mmoles) gota a gota durante 30 min (evolución de H_2). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA, tiempo en el cual se filtró a través de Celite®. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 1 M HCl (2 x 50 mL). La solución ácida se neutralizó con 6 M NaOH (a pH~8.5) y se extrajo con Et_2O (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.2 g, 28.9 mmoles, rendimiento al 58.1 %) se aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 171.9.

Intermediario 8

5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo

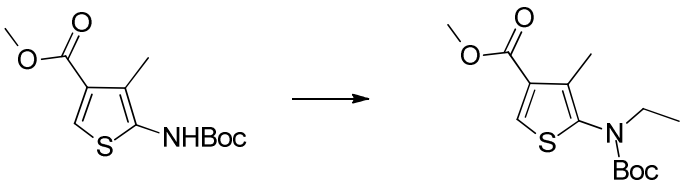


a) 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



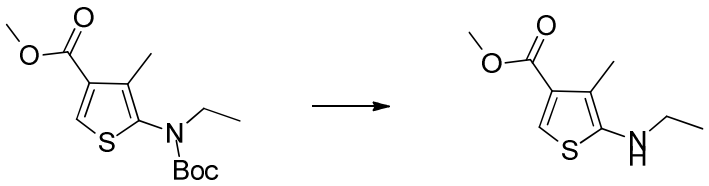
A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.28 g, 7.48 mmoles) en MeOH (100 mL) se agregó Boc_2O (6.08 ml, 26.2 mmoles), seguido por TEA (3.65 ml, 26.2 mmoles). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. Boc_2O adicional (2 ec) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. La solución se evaporó y el aceite resultante se dividió entre agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía de columna (10% de EtAOc:hexano) dio 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.25 g, 4.38 mmoles, rendimiento al 58.5%) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ 272.0.

b) 5-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (5 ºC) de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.25 g, 4.61 mmoles) en DMF anhidro (50 ml) se agregó 60% de NaH (0.276 g, 6.91 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se agregó yoduro de etilo (0.447 ml, 5.53 mmoles). La reacción (en un baño con hielo) se agitó durante 3 h, tiempo en el cual se diluyó con NH_4Cl saturado y EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 5-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.28 g, 4.06 mmoles, rendimiento al 88%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.96 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (q, J=7.07 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (br. s., 9H), 1.16 (t, J=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 322.0.

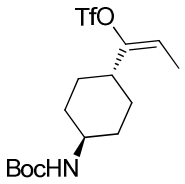
c) 5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



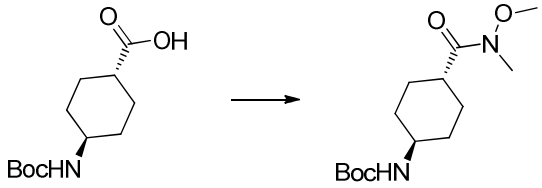
A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.1 g, 3.67 mmoles) en $CHCl_3$ (20 mL) se agregó TFA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se evaporó. El residuo se dividió entre Et_2O (100 mL) y 1 M Na_2CO_3 (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (920 mg, 4.39 mmoles, rendimiento al 119%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 (s, 1H), 3.78-3.86 (m, 3H), 3.19 (q, *J*=7.07 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.07 Hz, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 199.0.

Intermediario 9

(E)-1-(trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato



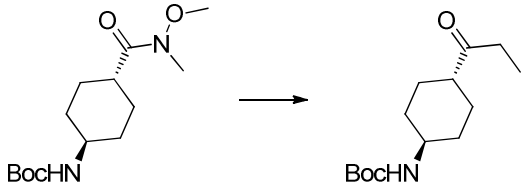
a) ((trans)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla agitada de ácido (trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (2.0 g, 8.22 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.9 g, 9.23 mmoles), y HOAt (1.2 g, 8.82 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1.6 mL, 9.16 mmoles) y base libre de EDC (1.5 g, 9.66 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a TA, tiempo en el cual se diluyó con DCM, se lavó con 1 N HCl y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La reacción se purificó por cromatografía en

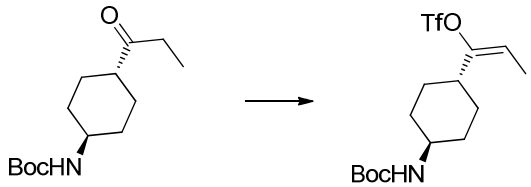
gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 30 a 70% de EtOAc en hexanos) (UV negativo) para dar ((trans)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2.05 g, 7.16 mmoles, rendimiento al 87%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4.39 (br. s., 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (br. s., 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63 (t, *J*=11.62 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*=9.85 Hz, 2H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (dq, *J*=3.41, 12.59 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ - isobutileno 231.0, $M+Na^+$ 309.1.

b) ((trans)-4-propionilciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una solución enfriada (0 °C) de ((trans)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1.0 g, 3.49 mmoles) en THF (15 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 4.5 mL, 9.0 mmoles) durante 5 min. La reacción se mantuvo durante 4 h a 0 °C, tiempo en el cual se templó con NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 8 0g, 10 a 35% de EtOAc en hexanos) (UV negativo) para dar ((trans)-4-propionilciclohexil)carbamato de terc-butilo (0.77 g, 3.02 mmoles, rendimiento al 86%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4.39 (br. s., 1H), 3.41 (br. s., 1H), 2.47 (q, *J*=7.24 Hz, 2H), 2.29 (tt, *J*=3.32, 12.09 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 10H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.05 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 156.0, $[M+H]^+$-isobutileno 199.9, $M+Na^+$ 278.1.

c) (E)-1-(trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato

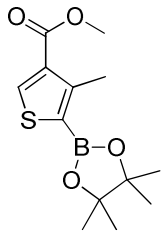


A una solución enfriada (-78 °C) de ((trans)-4-propionilciclohexil)carbamato de terc-butilo (0.7 g, 2.74 mmoles) en THF (15 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota

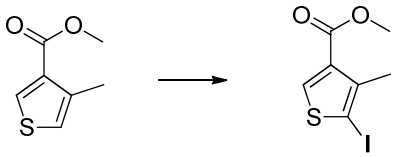
bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en THF, 5.5 mL, 5.50 mmoles). La reacción se volvió heterogénea (suspensión blanca). Después de 45 min, una solución de 1,1,1-trifluoro-N-(piridin-2-il)-N-((trifluorometil)sulfonil)metansulfonamida (1.1 g, 3.07 mmoles) en THF (5 mL) se agregó. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h (la reacción lentamente se volvió homogénea), luego se dejó calentar a 0 °C en un baño con hielo y se agitó durante otros 30 min. La reacción se templó con agua fría, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 5 a 20% de EtOAc en hexanos) (UV negativo) para dar (E)-1-(trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (0.93 g, 2.401 mmoles, rendimiento al 88%) como un aceite incoloro. El producto se solidificó a un sólido blanco bajo vacío. ^{1}H RMN muestra un solo protón olefínico, que se asume es la E-olefina con base en los cambios químicos. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 5.28-5.38 (m, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 3.42 (br. s., 1H), 2.19 (t, *J*=11.49 Hz, 1H), 1.94-2.13 (m, 4H), 1.75 (dd, *J*=1.52, 6.82 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.07-1.37 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ -isobutileno 332.0.

Intermediario 10

4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tioen-3-carboxilato de metilo



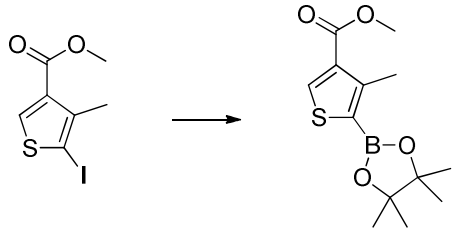
a) 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.0 g, 32.0 mmoles) en DMF (50 mL) se agregó NIS (12.5 g, 55.6 mmoles). La reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (7.89 g, 28.0 mmoles, rendimiento al 87%) como un sólido tostado claro. ^{1}H RMN (400 MHz,

CDCl3) δ 8.26 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.8.

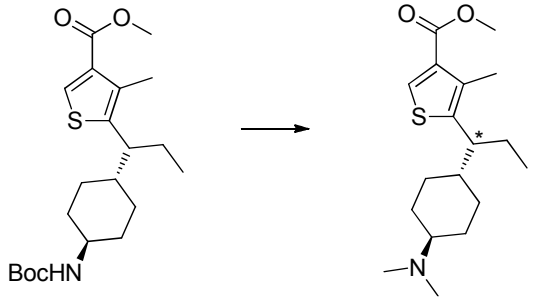
b) 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.54 mmoles) y yoduro de cobre (I) (70 mg, 0.368 mmoles) en THF (15 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 213 mg, 5.33 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se le agregó una solución de 1 N 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en THF (5.32 mL, 5.32 mmoles) por medio de una jeringa gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó durante 3 días a TA. LCMS no muestra bromuro de partida, 79% de boronato deseado más ácido borónico, y 20% de des-bromo tiofeno. La reacción se templó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se filtró, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 10 a 100% de DCM en hexanos) para dar 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (550 mg, 1.949 mmoles, rendimiento al 55.0%) como un aceite incoloro. El producto se solidificó a un sólido blanco ceroso bajo vacío. La reacción se repitió en una escala de 5.0 g, 17.72 mmoles para dar un producto adicional (1.44 g, 5.10 mmoles, 28.8%) idéntico al de arriba. ^1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.36 (s, 12H). MS(ES) $[M+H]^+$ 200.9 (ácido borónico), $[M+H]^+$ 283.1 (boronato).

Intermediario 11

5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.9 g, 7.33 mmoles) en MeOH (4 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-

dioxano (30 mL, 120 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad, se volvió a evaporar con MeOH (2x), y una vez con los n-hexanos/DCM y se secó bajo vacío para dar el clorhidrato de amina como un sólido blanco.

El sólido de arriba se disolvió en EtOH (75 mL) y se trató con formaldehído (37% en peso en agua, 6.0 mL, 81 mmoles) y NaOAc (0.65 g, 7.92 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH(OAc)_3$ (6.3 g, 29.7 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se retomó en DCM, se lavó con 1 N Na_2CO_3, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 80 g, 4 a 16% de NH_4OH/MeOH en DCM) para dar 5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.17 g, 6.71 mmoles, rendimiento al 91%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.69 (ddd, *J*=3.92, 7.77, 11.05 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.03-2.22 (m, 3H), 1.77-2.00 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.07-1.31 (m, 2H), 0.87-1.07 (m, 2H), 0.76 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 324.2.

El racemato se resolvió por HPLC quiral preparativa (Chiralpak® AD-H, 5 micras, 50 mm x 250 mm, 250 nm de absorción de UV, 100 mL/min, 22 °C, 0.1% de isopropilamina en MeOH) para dar los enantiómeros purificados de la configuración absoluta desconocida en C*.

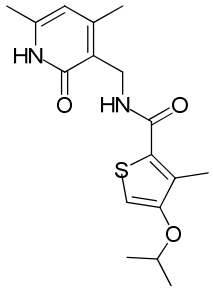
Datos para (+)-metil 5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato. $[\alpha]_D$ = +28.0º (metanol, c = 0.5, 24 °C).

Datos para (-)-metil 5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato. $[\alpha]_D$ = -27.6º (metanol, c = 0.5, 24 °C).

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida



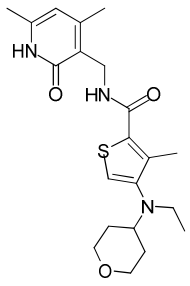
A una solución enfriada (baño con hielo) de alcohol isopropílico (3.49 mL, 45.2

mmoles) y DMF (20 mL) se agregó 60% de NaH (1.809 g, 45.2 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se eliminó el baño con hielo. La reacción se agitó a TA durante la noche, tiempo en el cual se agregaron ácido 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxílico (1.0 g, 4.52 mmoles) y CuBr (0.162 g, 1.131 mmoles). La reacción se agitó bien durante 5 min, luego se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se vertió en NH_4Cl con hielo/saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite®, y se concentraron para dar ácido 4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxílico crudo como un sólido.

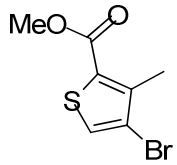
A una mezcla de ácido 4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxílico crudo, clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (1.130 g, 5.99 mmoles), HOAt (0.816 g, 5.99 mmoles), y EDC (1.149 g, 5.99 mmoles) en DMF (25 mL) se agregó NMM (2.196 mL, 19.97 mmoles). La reacción se agitó a TA durante la noche, tiempo en el cual se vertió en agua con hielo (250 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH/DCM, se adsorbió en gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna (40 g de columna de sílice; Gradiente de B: 5-65%, A: DCM, B: 10% (2 M NH_3 en MeOH) en $CHCl_3$). El residuo se purificó además por HPLC preparativa (Gilson; Gradiente de B: 10-65 %, A: agua + 0.1% de TFA, B: CH_3CN + 0.1% de TFA). El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM y se agregaron pocas gotas de NH_4OH. La solución se filtró a través de una almohadilla de sílice y se lavó con 10% (2 M NH_3 en MeOH) en $CHCl_3$ (60 mL). La solución se concentró y el residuo se solidificó de la evaporación con TBME para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida (7 mg, 0.411%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1H), 7.83 - 7.94 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.37 - 4.49 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 6H). MS(ES) $[M+H]^+$ 335.2.

EJEMPLO 2

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida

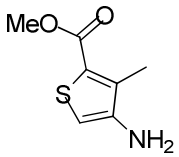


a) 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxílico (5.0 g, 22.62 mmoles) en MeOH (75 mL) se agregó gota a gota H_2SO_4 (6.03 mL, 113 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con EtOAc y 1 N HCl. La capa orgánica se concentró y el residuo se precipitó de MeOH/agua (9/1). El sólido blanco se secó bajo vacío para dar 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (4.5 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 236.8.

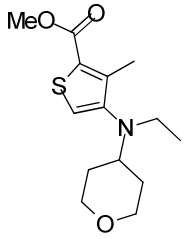
b) 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A un frasco de microondas de 20 mL se agregó 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (2.0 g, 8.51 mmoles), Cs_2CO_3 (5.54 g, 17.01 mmoles), benzofenona imina (2.141 mL, 12.76 mmoles), 1,4-dioxano (7 mL), y tolueno (7 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min, tiempo en el cual se trató con Xantphos (0.984 g, 1.701 mmoles) y $Pd_2(dba)_3$ (0.779 g, 0.851 mmoles). El frasco se tapó y se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se filtró a través de Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (Varian 971FP, 0-20% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 9 min) proporcionó el intermediario de imina cruda como un aceite amarillo.

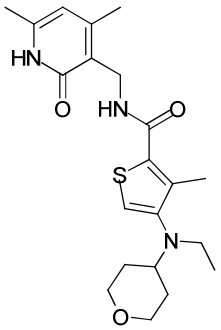
Al residuo crudo en MeOH (20 mL) se le agregó NaOAc (3.49 g, 42.5 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (2.365 g, 34.0 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1.5 horas tiempo en el cual se agregó 0.1 N NaOH. La mezcla se extrajo con DCM y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Gilson; 5-55% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A C18 columna 75 x30 mm ID S-5 um) y se diluyó con 0.1 N NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró para dar 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (930 mg, 60.0%) como un semi-sólido oleoso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 171.9.

c) 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (540 mg, 3.15 mmoles) en DCE (10 mL) se agregó AcOH (0.361 mL, 6.31 mmoles) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (347 mg, 3.47 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 20 min, tiempo en el cual se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (2674 mg, 12.62 mmoles). La reacción se agitó durante 90 min. LCMS mostró que se completó la reacción. A la mezcla de reacción se le agregó acetaldehído (0.214 mL, 3.78 mmoles) y $NaBH(OAc)_3$ (~100 mg). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en cual se templó con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Varian 971IF, 0-100% de EtOAc/hexanos, SF25-40g) para dar 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (700 mg, 74.4%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (s, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.35 (td, *J* = 11.68, 2.15 Hz, 2 H) 3.02 (d, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.63 (br. s., 2 H) 0.93 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.0.

d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida



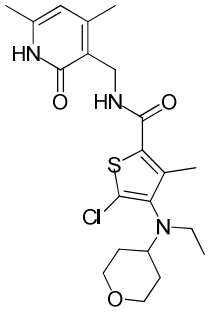
A una solución de 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.529 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.635 mL, 3.18 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 2 h, luego a 40 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con 6 N HCl (0.529 mL, 3.18 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se

concentró de nueva cuenta.

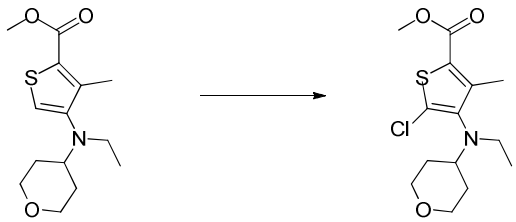
A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.291 mL, 2.65 mmoles), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (97 mg, 0.635 mmoles), EDC (203 mg, 1.059 mmoles), HOBt (162 mg, 1.059 mmoles), y más NMM (0.291 mL, 2.65 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 18 h, tiempo en el cual se purificó por HPLC en fase inversa (Gilson; 5-50% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A C18 columna 75x30 mm ID S-5 um). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1 N NaOH. La capa orgánica se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (100 mg, 44.5%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (br. s., 1 H) 7.84 (t, *J* = 5.18 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.27 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.80 - 3.87 (m, 2 H) 3.24 (t, *J* = 10.99 Hz, 2 H) 2.96 (q, *J* = 6.82 Hz, 3 H) 2.21 (d, *J* = 8.84 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.44 (dd, *J* = 11.87, 3.79 Hz, 2 H) 0.83 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

EJEMPLO 3

5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida



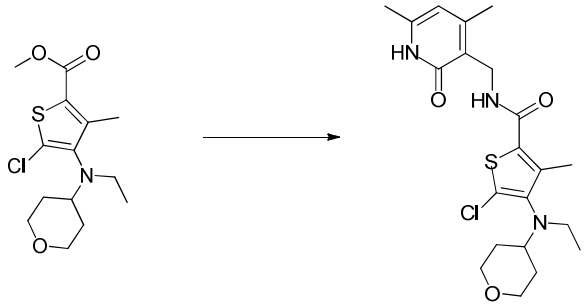
a) 5-cloro-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.764 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se agregó NCS (353 mg, 2.65 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 24 h, tiempo en el cual se templó con 10% de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo

con EtOAc. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Varian 971, 0-20% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 9 min) proporcionó 5-cloro-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (350 mg, 59.3%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 3.96 (br. s., 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.31 - 3.45 (m, 4 H) 3.02 - 3.24 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.43-1.87 (m, 4 H) 0.94 (t, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 318.0.

b) 5-Cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida

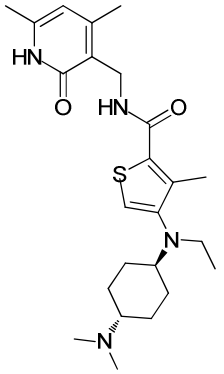


A una solución de 5-cloro-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.472 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.566 mL, 2.83 mmoles). La mezcla de calentó a 40 °C durante 2 h, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (0.472 mL, 2.83 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

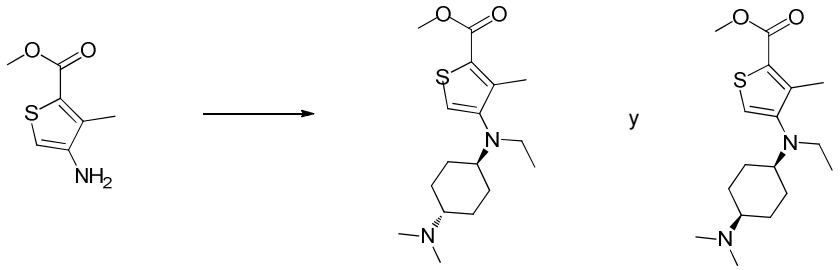
A una solución del material crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.259 mL, 2.360 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (86 mg, 0.566 mmoles), seguido por EDC (181 mg, 0.944 mmoles), HOBT (145 mg, 0.944 mmoles), y más NMM (0.259 mL, 2.360 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (10-80% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A C18 columna, 75 x 30 mm, ID S-5 um, 12 nM columna, 7 min). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y $NaHCO_3$ saturado. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, y se concentraron de nueva cuenta para proporcionar 5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (130 mg, 59.7%) como una espuma blanquecina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.25 (d, *J* = 4.80 Hz, 2 H) 3.82 (d, *J* = 11.12 Hz, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.36 (br. s., 2 H) 0.85 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 438.1.

EJEMPLO 4

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida**



a) 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo y 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



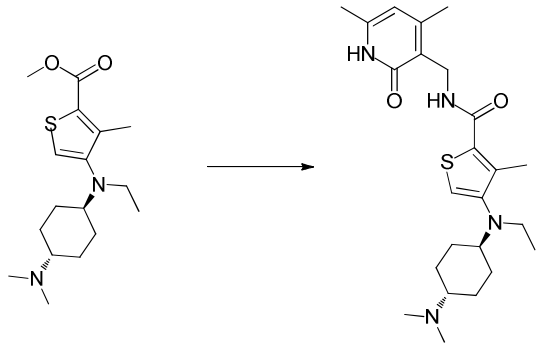
A una solución de 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (215 mg, 1.256 mmoles), en DCE (10 mL) se agregó AcOH (0.144 mL, 2.51 mmoles) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (195 mg, 1.381 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 40 min, tiempo en el cual se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (1065 mg, 5.02 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, tiempo en el cual se agregaron acetaldehído (0.085 mL, 1.507 mmoles) y más $NaBH(OAc)_3$ (1065 mg, 5.02 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en cual se templó con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, y se concentró. La purificación por HPLC de Gilson en fase inversa (10-90% de CH3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75 x 30 mm ID S-5 um, columna 12 nM) proporcionó dos productos (diastereómeros *cis* y *trans*).

Se concentraron las fracciones de corrida más rápidas. El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1 N NaOH/salmuera y los orgánicos se concentraron para dar 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (140 mg, 34.4%). HPLC analítica (Serie Agilent 1100, 5-95% de $MeCN/H_2O$ + 0.1% de TFA en cada fase móvil, 254 nm, 5 min) muestra 95% de pureza (tiempo de retención 1.87 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6.96

(s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.00 (q, *J* = 6.91 Hz, 2 H) 2.71 (t, *J* = 2.78 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.17 (br. s., 1 H) 1.94 (dd, *J* = 10.11, 2.02 Hz, 4 H) 1.19 - 1.38 (m, 5 H) 0.91 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1

Se concentraron las fracciones de corrida más lentas. El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1 N NaOH/salmuera y los orgánicos se concentraron para dar 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (110 mg, 27.0%). HPLC analítica (Serie Agilent 1100, 5-95% de MeCN/H_2O + 0.1% de TFA en cada fase móvil, 254 nm, 5 min) muestra 95% de pureza (tiempo de retención 2.42 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6.98 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 2.97 - 3.03 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.28 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.42 - 1.49 (m, 4 H) 0.90 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

b) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida



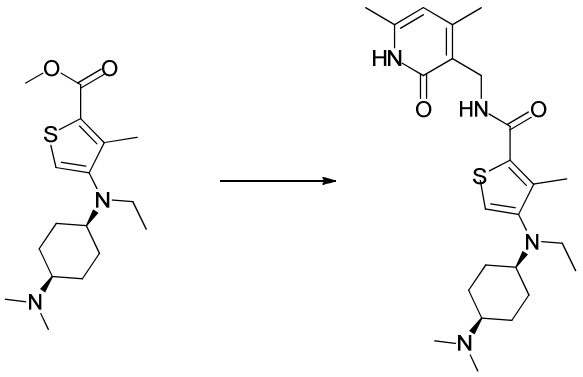
A una solución de 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (140 mg, 0.431 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.518 mL, 2.59 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (0.431 mL, 2.59 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.237 mL, 2.157 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (79 mg, 0.518 mmoles), seguido por EDC (165 mg, 0.863 mmoles), HOBT (132 mg, 0.863 mmoles), y más NMM (0.237 mL, 2.157 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (10-60% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18, 75 x 30mm, ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1N NaOH. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, se concentraron, se diluyeron con hexanos y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (80 mg, 0.169 mmoles, 39.2%)

como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1 H) 7.82 (t, J = 5.31 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.26 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.89-3.00 (m, 2 H) 2.59-2.69 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 16 H) 1.76-1.83 (m, Hz, 4 H) 1.14 - 1.32 (m, 4 H) 0.82 (t, J = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

EJEMPLO 5

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida

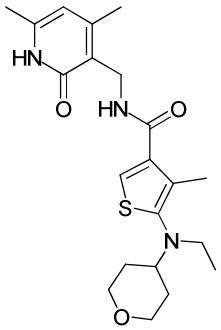


A una solución 50 de 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0.339 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.407 mL, 2.034 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (0.339 mL, 2.034 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

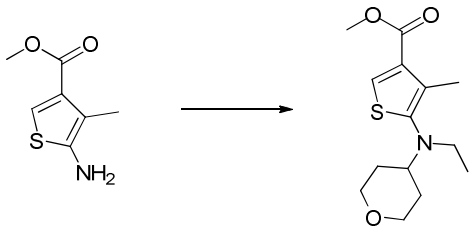
A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.186 mL, 1.695 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (61.9 mg, 0.407 mmoles), seguido por EDC (130 mg, 0.678 mmoles), HOBT (104 mg, 0.678 mmoles), y más NMM (0.186 mL, 1.695 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (10-60% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18, 75 x 30 mm, ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1N NaOH. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, se concentraron, se diluyeron con hexanos y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (50 mg, 0.107 mmoles, 31.5%) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1 H) 7.83 (t, J = 5.18 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.27 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.96-3.02 (m, 1 H) 2.91 (q, J = 6.82 Hz, 2 H) 2.18 - 2.25 (m, 6 H) 2.10 - 2.16 (m, 9 H) 1.95-2.03 (m, 1 H) 1.66-1.77 (m, 4 H) 1.26 - 1.42 (m, 4 H) 0.82 (t, J = 6.82 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

EJEMPLO 6

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida**

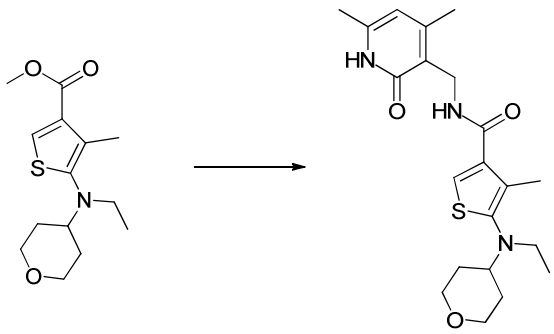


a) 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2c, el 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo comercialmente disponible se convirtió en 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (750 mg, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.95 (s, 1 H) 3.99 (dt, *J* = 10.36, 2.02 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J* = 11.87, 2.02 Hz, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 1.75 - 1.82 (m, 2 H) 1.58-1.62 (m, 2 H) 0.96 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.0.

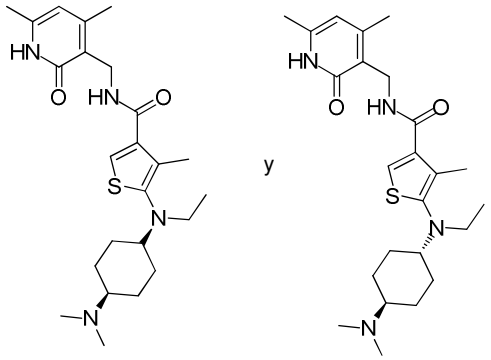
b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



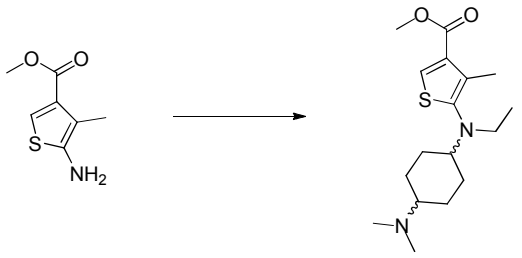
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2d, 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo se convirtió en *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (210 mg, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1 H) 7.97 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 4.80 Hz, 2 H) 3.83 (dd, *J* = 11.75, 2.40 Hz, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.69 (dd, *J* = 12.38, 1.52 Hz, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 2 H) 0.87 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

EJEMPLOS 7 Y 8

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 7) y *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 8)**



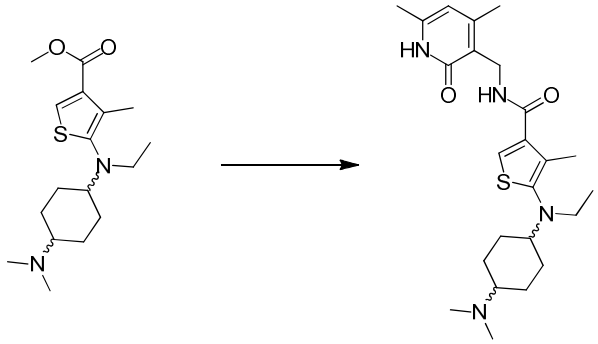
a) 5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)



A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (290 mg, 1.694 mmoles), en DCE (10 mL) se agregó AcOH (0.194 mL, 3.39 mmoles) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (263 mg, 1.863 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 40 min, tiempo en el cual se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (1436 mg, 6.78 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, tiempo en el cual se agregaron acetaldehído (0.115 mL, 2.03 mmoles) y

más $NaBH(OAc)_3$ (359 mg, 1.69 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se templó con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, y se concentró para proporcionar una mezcla de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida y *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (590 mg, 1.81 mmoles) como un aceite marrón. MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1

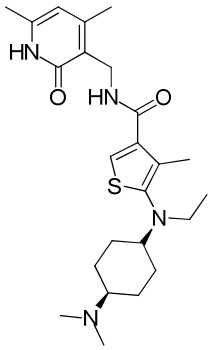
b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)



A una solución cruda de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (590 mg, 1.81 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (2.18 mL, 10.91 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (1.81 mL, 10.91 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

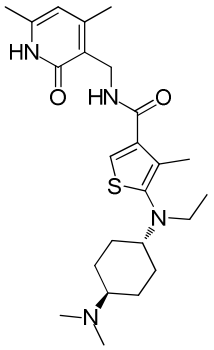
A una solución del residuo crudo de arriba en DMSO (10 mL) se agregaron NMM (1.00 mL, 9.09 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (332 mg, 2.18 mmoles), seguido por EDC (697 mg, 3.64 mmoles), HOBT (555 mg, 3.64 mmoles), y más NMM (1.00 mL, 9.09 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (5-80% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 , 75 x 30mm, ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1N NaOH. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (440 mg) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

La mezcla se purificó además por HPLC (Gilson; columna IC 20 x 250 mm; 20 mL/min; 30:70 MeOH:CH_3CN con 0.1% de isopropilamina) y los isómeros se separaron. Las fracciones del pico 1 (tiempo de retención = 7.3 min) se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 7; 65 mg, 7.64%) como un sólido blanquecino.



Pureza isomérica > 99.5%. MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (br. s., 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.36 (t, *J* = 5.81 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.52 (d, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 2.95 (q, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.28 (s, 9 H) 2.16 (d, *J* = 3.54 Hz, 1 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.42 - 1.49 (m, 4 H) 0.91 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). Los experimentos adicionales de RMN (NOE) confirmaron la estereoquímica *cis*.

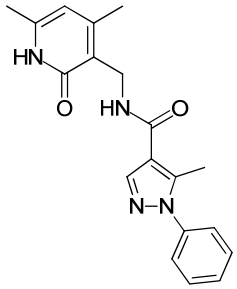
Las fracciones del pico 2 (tiempo de retención = 9.5 min) se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 8; 210 mg, 24.68%) como un sólido blanquecino.



Pureza isomérica > 99.5%. MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.36 (t, *J* = 5.81 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.52 (d, *J* = 6.06 Hz, 2 H) 2.93 - 2.98 (m, 2 H) 2.69 - 2.76 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.28 - 2.30 (m, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 2.10-2.13 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 5 H) 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 0.92 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). Los experimentos adicionales de RMN (NOE) confirmaron la estereoquímica *trans*.

EJEMPLO 9

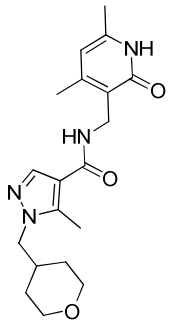
_N_-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-fenil-1_H_-pirazol-4-carboxamida



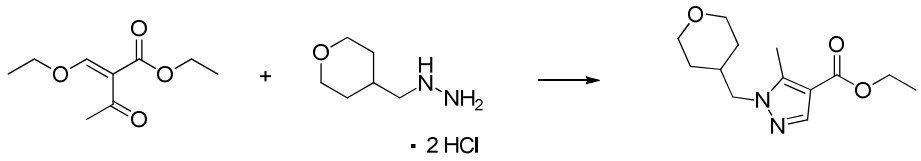
A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se le introdujeron ácido 5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (202 mg, 1.000 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (225 mg, 1.200 mmoles), HOAT (272 mg, 2.000 mmoles), EDC (383 mg, 2.000 mmoles), seguido por DMSO (5 mL). Los contenidos fueron de color marrón claro y heterogéneos. A la mezcla de reacción se le agregó NMM (0.440 mL, 4.00 mmoles) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a TA durante 20 h, tiempo en el cual se agregó agua (30 mL). Los contenidos se agitaron durante 30 min, tiempo en el cual la reacción se filtró al vacío para proporcionar un sólido color tostado claro y filtrado amarillento. El sólido se secó en un horno de vacío a 40 ºC durante la noche para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (280 mg, rendimiento al 83%) como un polvo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 4.27 (d, J = 4.80 Hz, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 7.44 - 7.58 (m, 5 H) 7.98 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 337.2.

EJEMPLO 10

_N_-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2_H_-piran-4-il)metil)-1_H_-pirazol-4-carboxamida

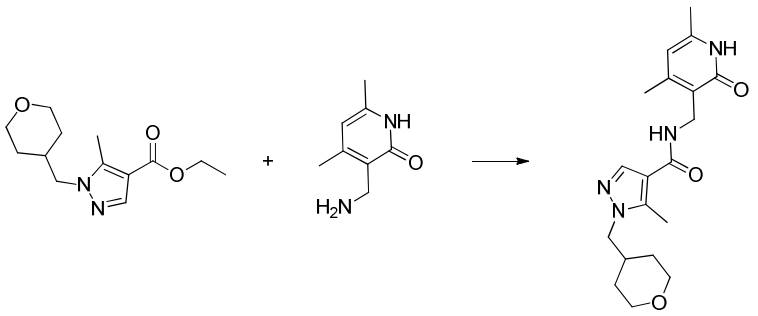


a) 5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla de diclorhidrato de ((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)hidrazina (1 g, 4.92 mmoles) y (*E*)-etil 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato (1.834 g, 9.85 mmoles) en EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 h, tiempo en el cual el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Varian 971IF, 0-100% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 25 min) para dar 5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0.785 mmoles, rendimiento al 15.94 %) como un aceite. Las fracciones impuras se evaporaron por separado para dar un producto menos puro, adicional (750 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 2 H) 3.95 - 4.02 (m, 4 H) 3.37 (td, *J* = 11.62, 2.02 Hz, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 1.48 - 1.53 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 253.1.

b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



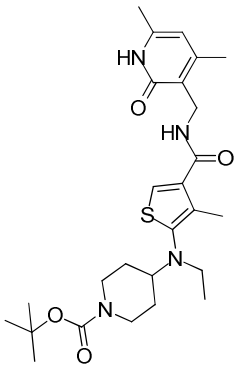
A una solución de 5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0.872 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (1.046 mL, 5.23 mmoles). La reacción se calentó a 50 ºC durante 8 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se diluyó con 6 N HCl (0.872 mL, 5.23 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.479 mL, 4.36 mmoles), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (159 mg, 1.046 mmoles), EDC (201 mg, 1.046 mmoles), HOBT (160 mg, 1.046 mmoles) y más NMM (0.479 mL, 4.36 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 12 h, tiempo en el cual se purificó por HPLC en fase inversa (Gilson; 5-55% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75x30 mm ID S-5 um). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y $NaHCO_3$ acuoso y saturado. La capa orgánica se concentró y el residuo

se trituró con DCM para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (55 mg, 0.146 mmoles, rendimiento al 16.72 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 - 11.54 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.79 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.21 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.91 (d, *J* = 7.33 Hz, 2 H) 3.81 (dd, *J* = 11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.22 (td, *J* = 11.56, 1.89 Hz, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 1.33 - 1.39 (m, 2 H) 1.20-1.30 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 359.2. Los estudios de RMN adicionales (NOE) confirmaron la estructura asignada.

EJEMPLO 11

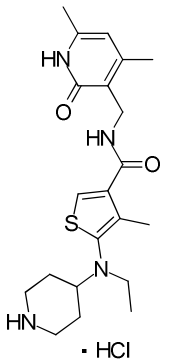
4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (200 mg, 0.543 mmoles), preparada al seguir los procedimiento generales de los Ejemplos 2c y 2d (utilizando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida), en DMSO (2 mL) y DMF (4 mL) se agregó EDC (125 mg, 0.651 mmoles), seguido por HOBT (100 mg, 0.651 mmoles). Después de 10 min, se agregó TEA (0.303 mL, 2.171 mmoles) y la solución se mantuvo durante 18 h a TA. Se agregaron agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (10% de EtOH:EtOAc) para dar 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0.321 mmoles, rendimiento al 59.2%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.55 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39-4.54 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 13.14 Hz, 2H), 2.95-3.07 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 11.37 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (dq, *J* = 4.29, 12.04 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 503.4.

EJEMPLO 12

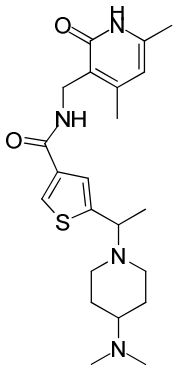
***Clorhidrato de N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida**



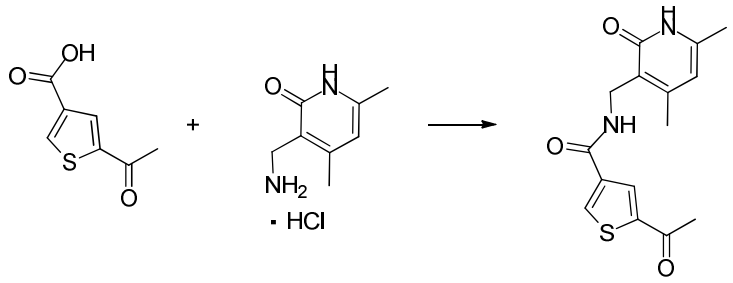
Una mezcla de 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0.298 mmoles) en 1 M HCl (5 mL, 5.00 mmoles) se calentó a reflujo durante 5 min, tiempo en el cual la mezcla de reacción se evaporó. *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (120 mg, 0.260 mmoles, rendimiento al 87 %) se aisló como su sal clorhidrato blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.41 (td, *J* = 3.38, 13.20 Hz, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (dd, *J* = 2.02, 13.89 Hz, 2H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 403.4.

EJEMPLO 13

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida**

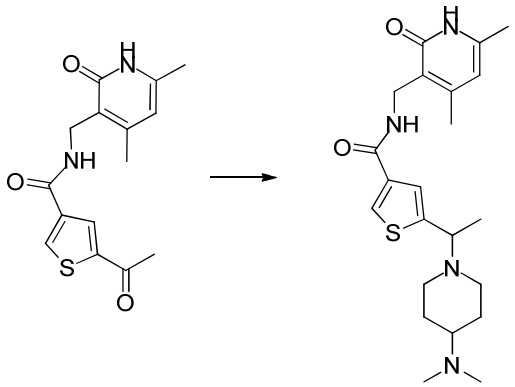


(a) 5-Acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



Una mezcla de ácido 5-acetiltiofen-3-carboxílico (300 mg, 1.763 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (399 mg, 2.115 mmoles), HOAt (360 mg, 2.64 mmoles), EDC (507 mg, 2.64 mmoles) y NMM (0.581 mL, 5.29 mmoles) en DMSO (5 mL) se agitó a TA durante la noche. Los análisis de LCMS indicaron conversión completa, así la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), se agitó durante 30 min, luego se filtró y se lavó con agua (50 mL). El residuo se secó *in vacuo* durante 2 h, luego en un honro de vacío durante la noche para producir 5-acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (481 mg, 90%) como un sólido beige pálido. MS(ES) $[M+H]^+$ 305.

(b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida

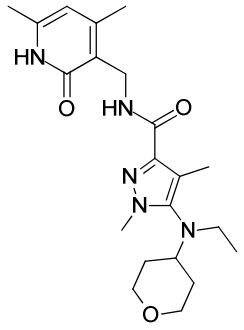


A una solución de 5-acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (176 mg, 0.578 mmoles) en THF (10 mL) se agregó *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina (222 mg, 1.735 mmoles) y $Ti(OCH(CH_3)_2)_4$ (0.508 mL, 1.735 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La reacción se dejó enfriar a TA, luego $NaBH_4$ (65.6 mg, 1.735 mmoles) se agregó y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se agregó MeOH (1 mL), seguido por una porción adicional de $NaBH_4$ (65.6 mg, 1.735 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. La reacción se vertió en agua (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso y saturado (50 mL), luego se extrajo con

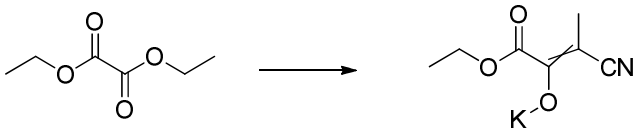
EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (instrumento Gilson, software Trilution, Waters SunFire Prep C18 OBD 5 uM, columna 19x50 mm, utilizando 5-30% de CH_3CN en agua con 0.1% de TFA) y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho Silicycle(carbonato) (1 g) para producir *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida (26 mg, rendimiento al 10.79 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.99 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 2.83 (br. s., 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.07 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 2.02 (m, 2H), 1.64 - 1.77 (m, 2H), 1.20 - 1.40 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ 417.

EJEMPLO 14

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

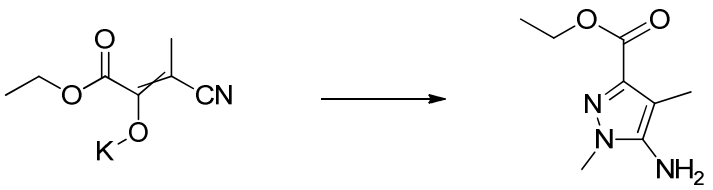


a) 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio



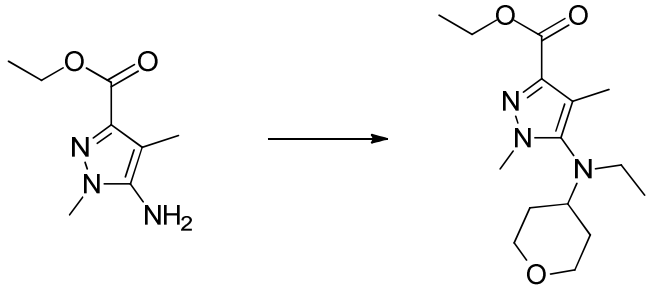
A un frasco de microondas de 20 mL se le agregaron 576 mg de KOEt y EtOH (12 mL). Después de disolver todo el KOEt, se agregó oxalato de dietilo (928 µl, 6.84 mmoles) (precipitado inmediatamente formado). A la mezcla se le agregó propiononitrilo (0.522 µl, 6.84 mmoles) y el frasco de microondas se tapó y se calentó a 120 ºC durante 16 h. Esto se repitió para otros 7 frasco de reacción. Los contenidos de los ocho frascos se combinaron y se filtraron. El filtrado se concentró para dar 3.87 g de 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio crudo.

b) 5-amino-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



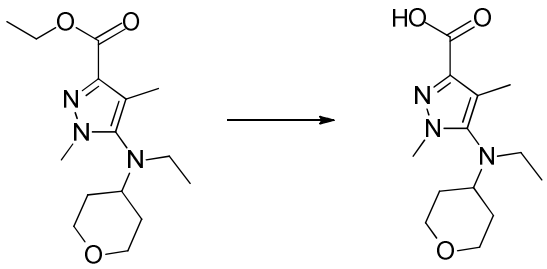
Una solución de 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio (3.87 g, 20.03 mmoles), metilhidrazina (1.054 mL, 20.03 mmoles) y 1 M HCl (0.608 mL, 20.03 mmoles) en EtOH (40 mL) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se agregó $NaHCO_3$ saturado hasta volverla básica. La mezcla de extrajo con EtOAc y los extractos combinados se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 5-amino-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (930 mg, 25%) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 3.18 - 3.53 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.39 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 184.0.

c) 5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



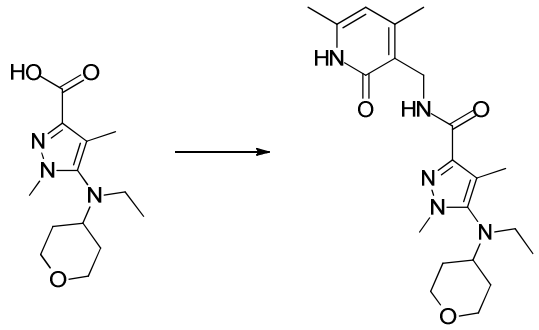
Una solución de 5-amino-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (516 mg, 2.82 mmoles) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (310 mg, 3.10 mmoles) en DCE (25 mL) y AcOH (0.322 mL, 5.63 mmoles) se agitó a TA durante 20 min. A la solución se le agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (2388 mg, 11.27 mmoles) y la mezcla se agitó durante 90 min. Se agregó acetaldehído (0.191 mL, 3.38 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h, tiempo en el cual se templó con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (0% a 50% de EtOAc:Hex; 50g-HP- columna en gel de sílice) para dar 5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (590 mg, 70.9%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 1.38 - 1.56 (m, 5 H) 2.25 (s, 3 H) 3.12 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.21 (tt, *J* = 10.99, 4.04 Hz, 1 H) 3.37 (td, *J* = 11.81, 1.39 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 4.40 (q, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.2.

d) Ácido 5-[Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Una solución de 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (580 mg, 1.964 mmoles) y 1 M NaOH (2.356 mL, 2.356 mmoles) en agua (20 mL) y EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó por adición de 1 N HCl, luego se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar ácido 5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (523 mg, 100%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, 3 H) 1.31 - 2.00 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 3.13 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.39 (td, *J* = 11.87, 2.02 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.99 (d, *J* = 10.86 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 268.1.

e) *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

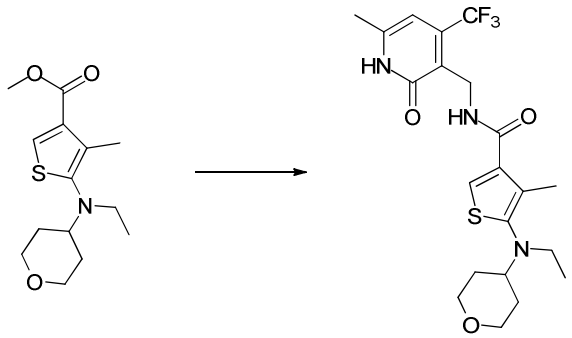


Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (208 mg, 0.778 mmoles), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (176 mg, 0.934 mmoles), HOAt (212 mg, 1.556 mmoles), EDC (298 mg, 1.556 mmoles) y NMM (0.342 mL, 3.11 mmoles) se agregaron a DMSO (10 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (0% a 100% de EtOAc:Hex; luego 0% a 20% de MeOH:DCM; 10g-HP-columna en gel de sílice) para dar *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-

il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (240 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 6 H) 1.32 - 1.58 (m, 4 H) 2.29 (s, 6 H) 2.37 (s, 6 H) 2.39 (s, 6 H) 3.09 (q, *J* = 7.07 Hz, 4 H) 3.18 (tt, *J* = 10.99, 4.04 Hz, 2 H) 3.35 (t, *J* = 11.37 Hz, 3 H) 3.64 (s, 5 H) 3.94 (d, *J* = 9.85 Hz, 3 H) 4.52 (d, *J* = 6.06 Hz, 3 H) 5.93 (s, 1 H) 7.91 (t, *J* = 6.06 Hz, 1 H) 12.97 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 402.3.

EJEMPLO 15

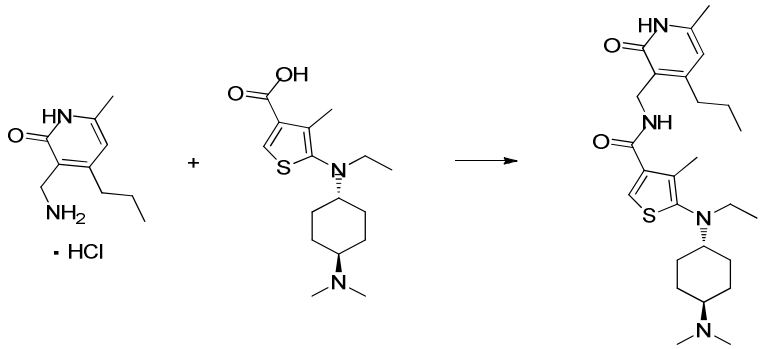
5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 6, pero sustituyendo 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona por 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona el material del título se sintetizó (30 mg, 11%) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12.22 (br.s., 1H) 8.55 (br. s., 1 H) 7.57 (s, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 4.30 (d, *J* = 3.79 Hz, 2 H) 3.83 (dd, *J* = 11.37, 2.53 Hz, 2 H) 3.22 - 3.27 (m, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 1.69 (dd, *J* = 12.25, 1.89 Hz, 2 H) 1.39 (td, *J* = 11.87, 7.83 Hz, 2 H) 0.85 - 0.89 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 458.2.

EJEMPLO 16

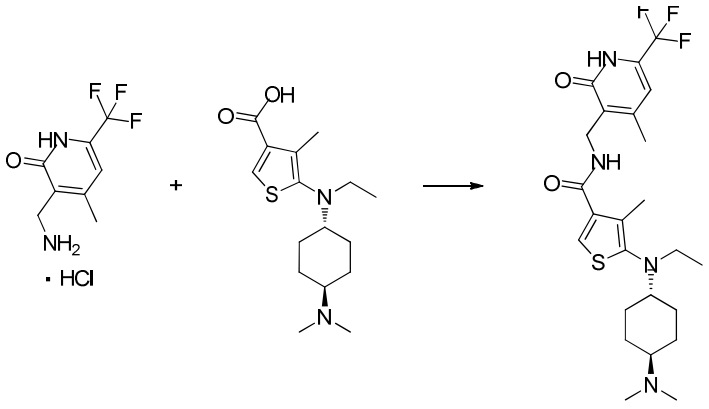
5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



Un recipiente de reacción se cargó con lo siguiente como sólidos: Ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.174 g, 0.280 mmoles), HOAt (0.046 g, 0.336 mmoles), EDC (0.064 g, 0.336 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1*H*)-ona (0.079 g, 0.364 mmoles). Se agregó DMSO (3.0 mL), seguido por NMM (0.185 mL, 1.681 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, tiempo en el cual se diluyó con agua (30 mL), se enfrió con un baño con hielo y se agitó durante 15 min. Los sólidos se precipitaron. El pH se ajustó a 10.9 con la adición de NH_4OH concentrado, luego se extrajo con DCM/MeOH/NH_4OH-90/10/1 (3 x 35 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM, se pre-absorbió en gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna instantánea (4 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-95%; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) para dar 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (85 mg, 0.176 mmoles, rendimiento al 62.9 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 7.92 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.08 - 2.15 (m, 12H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.56 (m, 2H), 1.11 - 1.27 (m, 4H), 1.11 (s, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.3.

EJEMPLO 17

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida

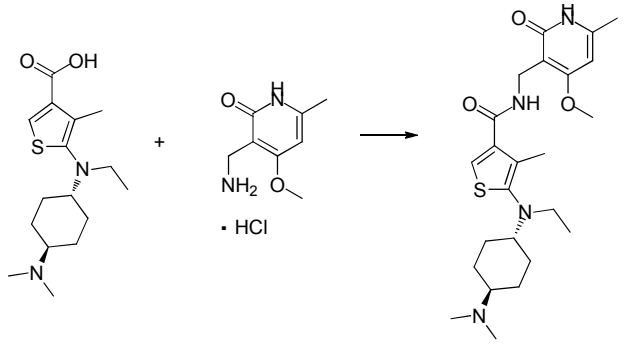


Un recipiente de reacción se cargó con lo siguiente como sólidos: Ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (.170 g, 0.274 mmoles), HOAt (0.045 g, 0.329 mmoles), EDC (0.063 g, 0.329 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (0.086 g, 0.356 mmoles). Se agregó DMSO (3.0 mL), seguido por

NMM (0.181 mL, 1.643 mmoles) y la reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción agitada se diluyó lentamente con agua (~12 mL) y luego se colocó en un congelador durante 30 min. El pH se ajustó a 9.1 con NH_4OH concentrado y se filtró. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con una pequeña cantidad de agua, y se secaron con aire durante 15 min. El residuo se disolvió en DCM/MeOH. Se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró *in vacuo* para dar un sólido que fluye libre. La purificación por cromatografía en columna instantánea (4 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-100%; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) proporcionó 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (58 mg, 0.111 mmoles, rendimiento al 40.4 %) como un sólido blanco después de la trituración con TBME. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (br. s., 1H), 8.24 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.91 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 2.16 (m, 9H), 2.04 (br. s., 1H), 1.84 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 2H), 1.11 - 1.21 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.3.

EJEMPLO 18

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

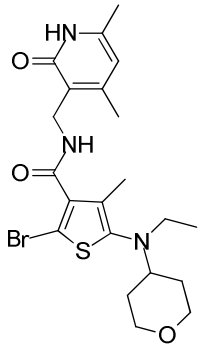


Un recipiente de reacción se cargó con los siguientes sólidos: Ácido 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (.24 g, 0.387 mmoles), HOAt (0.063 g, 0.464 mmoles), EDC (0.089 g, 0.464 mmoles) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0.095 g, 0.464 mmoles). La mezcla se diluyó con DMF (5 mL), seguido por NMM (0.170 mL, 1.546 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que la reacción se completó (por LCMS). La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se basificó a pH 11 con NH_4OH concentrado, tiempo en el cual se agitó durante 5 min y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna instantánea (12 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-100%; A:DCM. B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) para dar 5-(((*trans*)-4-

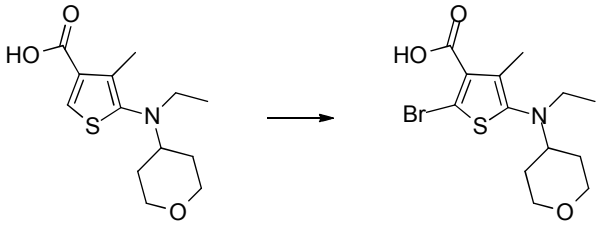
(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (57 mg, 0.118 mmoles, rendimiento al 30.4 %) como un sólido (de TBME). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (br. s., 1H), 7.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 - 2.74 (m, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 9H), 2.00 (td, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.07 - 1.26 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 461.

EJEMPLO 19

2-Bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

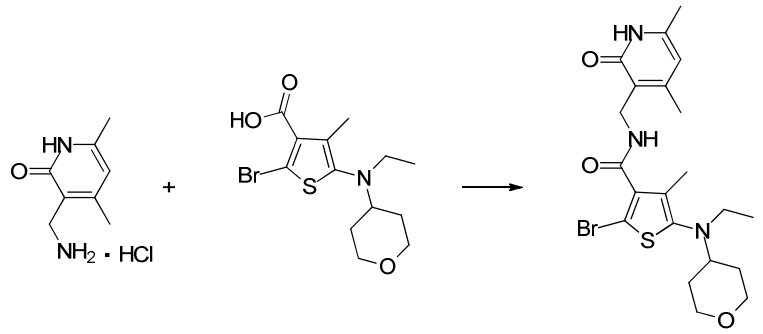


a) Ácido 2-Bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Una solución de ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.580g, 2.153 mmoles) en DMF (5 mL) se trató con NBS (0.383 g, 2.153 mmoles) y se agitó bajo argón a TA durante 10 min. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir ácido 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.808g, 1.856 mmoles, rendimiento al 86 %) como un alquitrán negro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 2.91 - 3.02 (m, 2 H) 2.57 (s, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 1.65 - 1.76 (m, 2 H) 1.30 - 1.47 (m, 2 H) 0.90 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348, 350.

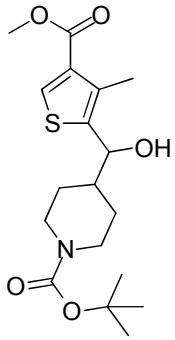
b) 2-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



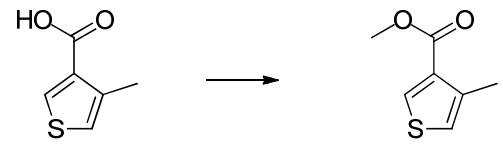
Ácido 2-Bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.136 g, 0.391 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.081 g, 0.430 mmoles), EDC (0.090 g, 0.469 mmoles), y HOAt (0.064 g, 0.469 mmoles) se combinaron en DMF (3 mL) y NMM (0.172 mL, 1.562 mmoles). El recipiente de reacción se enjuagó con argón, se selló y se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre $MgSO_4$. La solución resultante se concentró a un alquitrán naranja grueso y se purificó utilizando un ISCO Combiflash Rf (carga líquida) en 12 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$: MeOH p/ 1% NH_4OH (0-5%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron en un aceite que se evaporó de $CHCl_3$ para producir 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.109g, 0.217 mmoles, rendimiento al 55.5 %) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.64 (br. s., 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 4.57 (d, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 3.90 - 4.03 (m, 2 H) 3.28 - 3.42 (m, 2 H) 2.83 - 2.99 (m, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.69 - 1.80 (m, 2 H) 1.44 - 1.65 (m, 2 H) 0.97 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 482, 484.

EJEMPLO 20

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

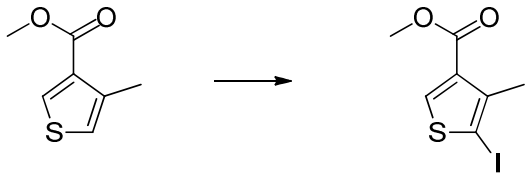


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



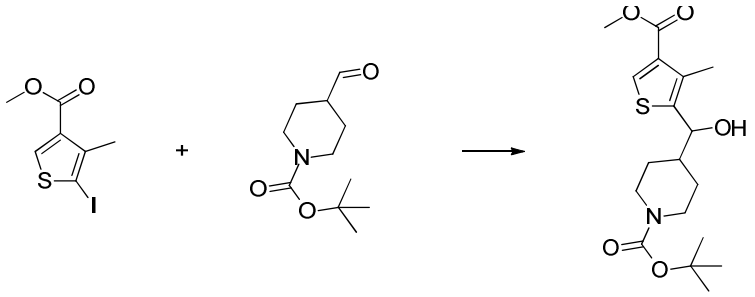
A MeOH (100 mL) con agitación a 0 ºC en un baño con hielo se agregó lentamente el lado del matraz $SOCl_2$ (10 ml, 137 mmoles). El matraz se enjuagó con MeOH y se agitó durante 15 min. Se agregó ácido 4-metiltiofen-3-carboxílico (5.0 g, 35.2 mmoles) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA. La reacción se evaporó bajo vacío, se absorbió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para dar 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (4.68 g, 30.0 mmoles, rendimiento al 85 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 1.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.9.

b) 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



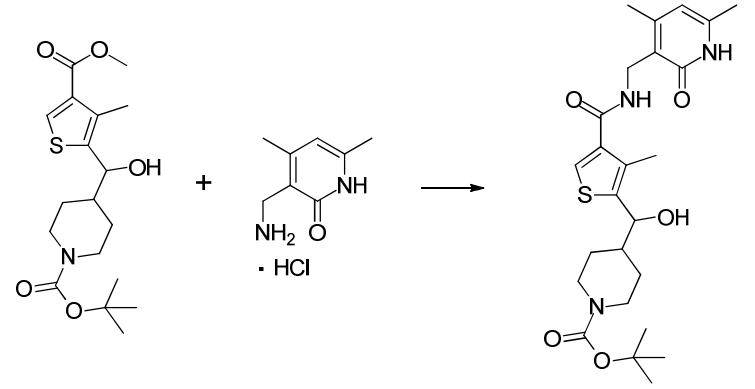
A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.40 mmoles) en DMF (25 mL) se agregó NIS (2.5 g, 11.11 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se evaporó hasta sequedad bajo un vacío (para remover la mayor parte del DMF). El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60g, 0 a 10% de EtOAc en hexanos) dio 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.86 g, 3.05 mmoles, rendimiento al 47.6 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.9.

c) 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.54 mmoles) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota 1.3 N de complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio en THF (3.0 mL, 3.90 mmoles). La reacción se mantuvo durante 1 h, tiempo en el cual se agregó una solución de *N*-Boc-4-piperidincarboxaldehído (1.0 g, 4.69 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min, tiempo en el cual se templó con 1 N HCl (5 mL) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60g, 10 a 50% de EtOAc en hexanos) produjo 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.84 g, 2.273 mmoles, rendimiento al 64.1 %) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.01 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.76 - 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.73 (m, *J* = 3.7, 3.7, 3.7, 7.9, 7.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 - 1.25 (m, 2 H), 1.24 - 1.11 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 252.1 (-Boc -H_2O), $[M+Na]^+$ 392.2.

d) 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

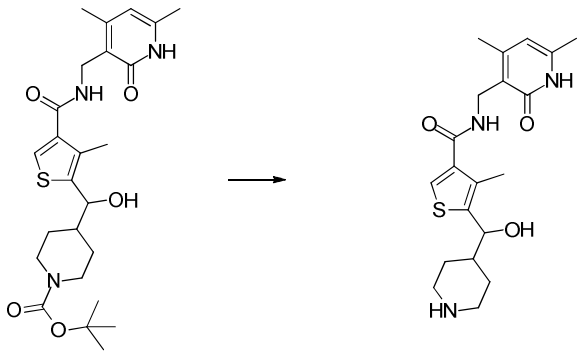


A una solución de 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo(0.83 g, 2.246 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró .y se concentró bajo vacío.

Al residuo anterior se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.45 g, 2.385 mmoles), HOAt (0.31 g, 2.278 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión resultante se dividió con una barra agitadora y luego se agregó NMM (270 µL, 2.456 mmoles), seguido por base libre de EDC (0.42 g, 2.71 mmoles). La reacción se agitó durante la noche. La suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60g, 2 a 10% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). El residuo se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.82 g, 1.675 mmoles, rendimiento al 74.6 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (br. s., 1 H), 7.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 3.3, 7.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.16 (m, 2 H), 4.02 - 3.85 (m, 2 H), 2.70 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.67 - 1.55 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 1.19 - 1.01 (m, *J* = 3.8, 12.4, 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 490.3.

EJEMPLO 21

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

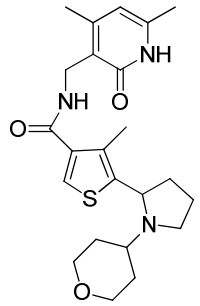


A 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 1.532 mmoles) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 494 mmoles) y MeOH (2 mL). La reacción se agitó a TA durante 30 min y luego

se evaporó hasta sequedad bajo vacío. La mezcla restante se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-60g, 20 a 100% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O, se filtraron y se secaron bajo vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (47 mg, 0.121 mmoles, rendimiento al 7.88 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.52 (br. s., 1 H), 4.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.15 (m, 2 H), 3.02 - 2.79 (m, 2 H), 2.43 - 2.28 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.88 - 1.62 (m, 2 H), 1.57 - 1.46 (m, 1 H), 1.28 - 1.18 (m, 1 H), 1.17 - 1.01 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.1.

EJEMPLO 22

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida



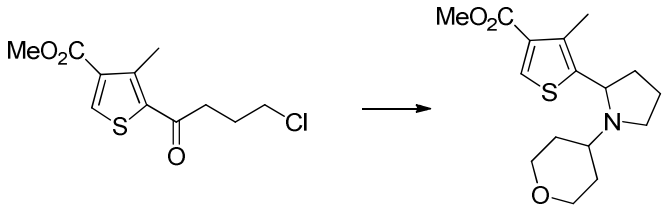
a) 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.2 g, 7.68 mmoles) en nitrometano (20 mL) se agregaron cloruro de 4-clorobutanoilo (0.946 mL, 8.45 mmoles) y $Zn(OTf)_2$ (0.279 g, 0.768 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con 10% de solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (850 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 3 H), 2.24 (quin, *J* = 6.57 Hz,

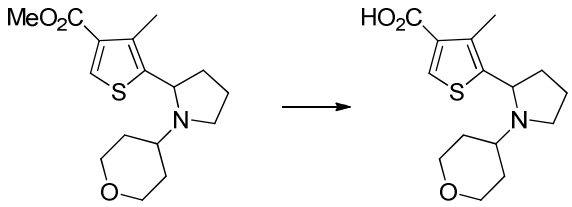
2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.09 (t, *J* = 6.95 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J* = 6.19 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 8.25 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 261.0.

b) 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.690 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregaron tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (419 mg, 4.14 mmoles) y AcOH (0.040 mL, 0.690 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.071 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, tiempo en el cual se templó con agua, se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (41 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 1.99 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 - 2.98 (m, 7 H), 3.01 - 3.59 (m, 4 H), 3.73 - 3.96 (m, 3H), 4.12 (d, *J* = 6.80 Hz, 3 H), 4.65 (br. s., 1 H), 8.23 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 310.1.

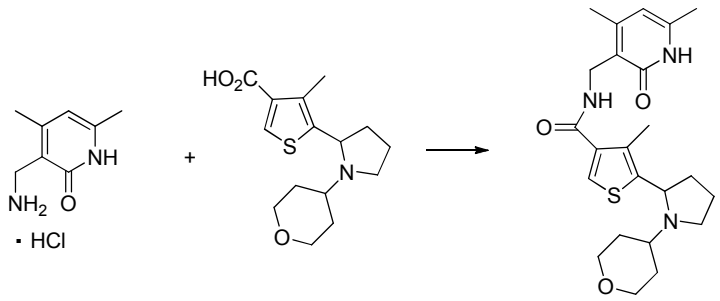
c) Ácido 4-Metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0.129 mmoles) en MeOH (2 mL) se agregó NaOH (0.032 mL, 0.129 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se purificó utilizando HPLC de fase inversa para dar ácido 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxílico (30 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 1.60 - 1.80 (m, 3 H), 1.83 - 2.16 (m, 4 H), 2.34 - 2.49 (m, 4 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H), 3.88 - 4.07 (m, 2 H), 4.68 (t, *J* = 7.33 Hz,

1 H), 8.16 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.1.

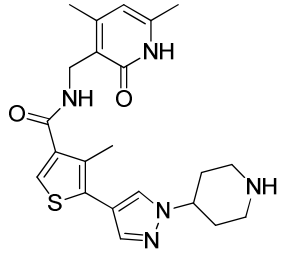
d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida



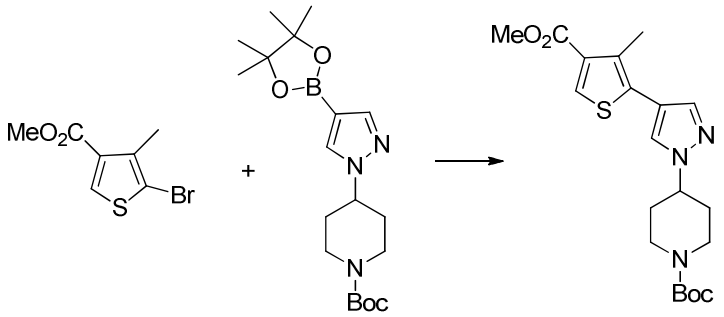
A una solución de ácido 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxílico (30 mg, 0.102 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (24.91 mg, 0.132 mmoles), NMM (0.067 mL, 0.609 mmoles), HOAt (27.6 mg, 0.203 mmoles), y EDC (38.9 mg, 0.203 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se trataron con 1 N HCl y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida (17 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.76 - 1.90 (m, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 2.23 - 2.33 (m, 3 H), 2.40-2.59 (m, 6H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 3.38 - 3.60 (m, 4 H), 3.64 - 3.76 (m, 1 H), 3.92 - 4.13 (m, 2 H), 5.18 - 5.31 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 430.2.

EJEMPLO 23

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida

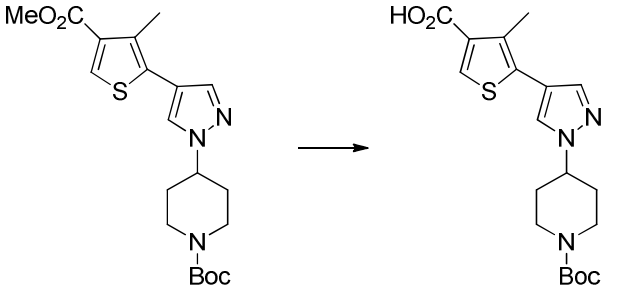


a) 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A un tubo de microondas de 10-mL se agregaron 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0.638 mmoles), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (313 mg, 0.829 mmoles), DMF (4 mL), y solución acuosa de 2 M Na_2CO_3 (1.436 mL, 2.87 mmoles), y la mezcla se desgasificó durante 5 min por medio de N_2burbujeante. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (73.7 mg, 0.064 mmoles) y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 80 °C bajo condiciones de microondas durante 90 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 - 1.54 (s, 9 H), 1.97 (qd, *J* = 12.25, 4.42 Hz, 2 H), 2.20 (dd, *J* = 12.13, 2.02 Hz, 2 H), 2.45 - 2.56 (m, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 3.85 - 3.91 (m, 3 H), 4.24 - 4.42 (m, 3 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 406.2.

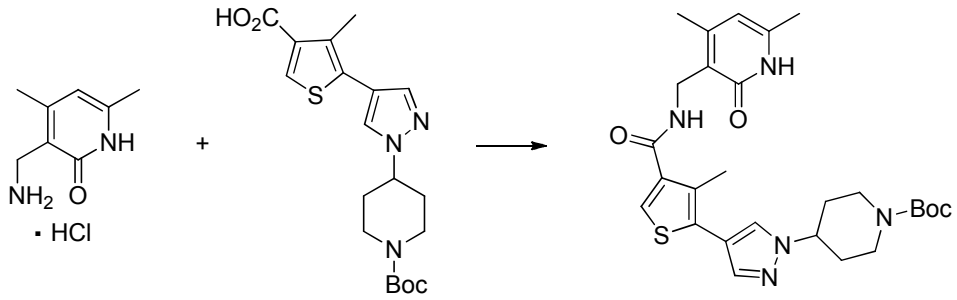
b) Ácido 5-(1-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0.592 mmoles) en MeOH (4 mL) se agregó 4 M NaOH (0.740 mL, 2.96 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró

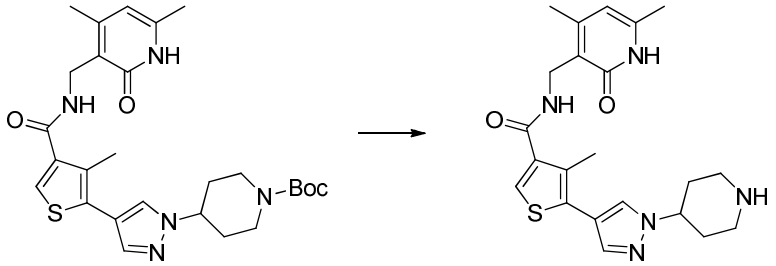
para remover MeOH y el residuo se acidificó utilizando 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se secó bajo vacío para dar ácido 5-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (195 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 - 1.57 (m, 9 H), 1.98 (qd, *J* = 12.25, 4.42 Hz, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.93 (br. s., 2 H), 4.21 - 4.43 (m, 3 H), 7.57 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 392.1.

c) 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido 5-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (187 mg, 0.478 mmoles) en DMSO (3 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (117 mg, 0.621 mmoles), NMM (0.263 mL, 2.388 mmoles), EDC (183 mg, 0.955 mmoles), y HOAt (130 mg, 0.955 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se templó con agua. El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (s, 9 H), 1.82 (qd, *J* = 12.21, 4.55 Hz, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.83 - 3.03 (m, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 4.25 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H), 4.34 - 4.49 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.00 - 8.15 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 526.4.

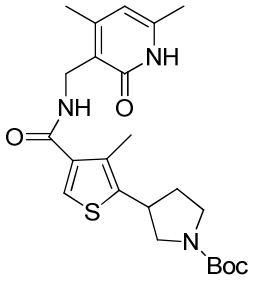
d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida



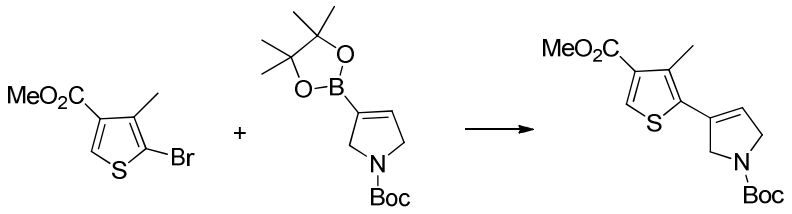
A una suspensión de 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0.086 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó 4 M HCl en 1,4-dioxano (0.5 mL, 2.000 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se trataron con 1 N HCl y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida (32 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 - 2.27 (m, 10 H), 2.29 - 2.33 (m, 3 H), 2.98 - 3.13 (m, 2 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 4.26 (d, *J* = 4.55 Hz, 2 H), 4.54 (tt, *J* = 9.95, 4.96 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.13 - 8.26 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 426.2.

EJEMPLO 24

3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

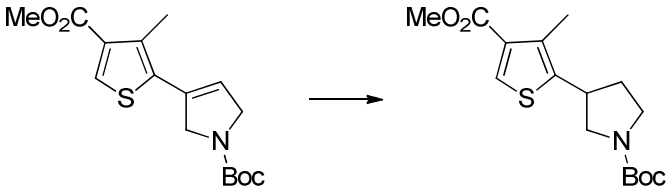


a) 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



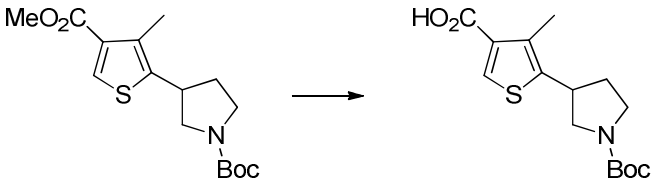
A un tubo de microondas de 30-mL se agregaron 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (500mg, 2.127 mmoles), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (816 mg, 2.76 mmoles), DMF (14 mL), y 2 M Na_2CO_3 (4.79 mL, 9.57 mmoles), y la mezcla se desgasificó durante 5 min por medio N_2 burbujeante. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (246 mg, 0.213 mmoles) y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 80 °C bajo condiciones de microondas durante 90 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 2.55 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.25 - 4.57 (m, 4 H), 5.95 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 346.2.

b) 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



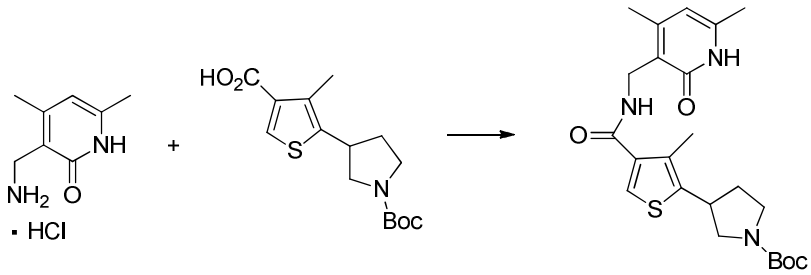
Una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 1.608 mmoles) en MeOH (50 mL) se hidrogenó en un H-Cube a 60 bar y 35 °C utilizando 10% de Pd/C (171 mg, 1.608 mmoles) durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 - 1.55 (m, 9 H), 2.01 (br. s., 1 H), 2.29 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.70 (m, 5H), 3.86 (s, 3 H), 7.93 - 8.02 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348.1.

c) Ácido 5-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg, 1.567 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregó 4 M NaOH (1.959 mL, 7.84 mmoles), y la mezcla se agito a TA durante 20 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con agua, se acidificó utilizando 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se secó bajo vacío para dar ácido 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (460 mg) como un sólido marrón pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 - 1.63 (m, 9 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.25 - 2.40 (m, 1 H), 2.45 (br. s., 3 H), 3.18 - 3.37 (m, 1 H), 3.38 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.99 (m, 3 H), 8.13 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 311.9.

d) 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

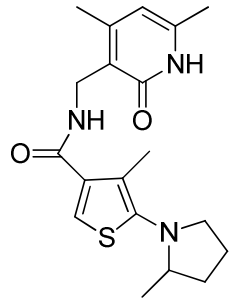


A una solución de ácido 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (450 mg, 1.445 mmoles) en DMSO (4 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (354 mg, 1.879 mmoles), NMM (0.794 mL, 7.23 mmoles), HOAt (393 mg, 2.89 mmoles) y EDC (554 mg, 2.89 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se templó con agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (590 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (d, 9 H), 1.75 - 1.92 (m, 1 H), 2.07 - 2.29 (m, 10 H), 3.02 - 3.15 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.60 - 3.82 (m, 2 H), 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.02 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H).

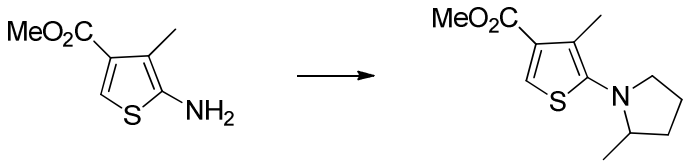
MS(ES) $[M+H]^+$ 446.2.

EJEMPLO 25

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida**

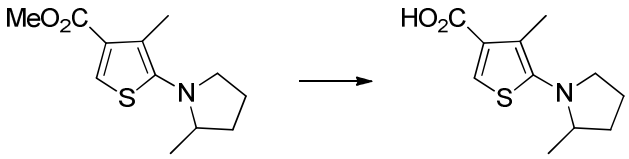


a) 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



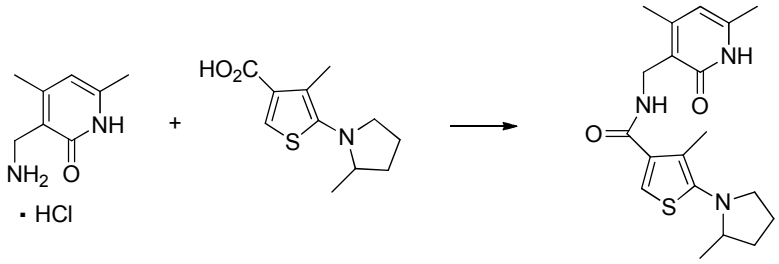
A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.584 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregaron 5-cloropentan-2-ona (0.802 mL, 7.01 mmoles), AcOH (0.067 mL, 1.168 mmoles), y $NaBH_3CN$ (184 mg, 2.92 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua, se neutralizó utilizando 10% de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (110 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 - 1.11 (m, 3 H), 1.52 - 1.70 (m, 1 H), 1.80 - 2.02 (m, 2 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 2.29 - 2.41 (m, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 1 H), 3.43 (ddd, J = 9.09, 7.83, 5.05 Hz, 1 H), 3.79 - 3.90 (m, 3 H), 4.14 (q, 2 H), 7.72 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 240.0.

b) Ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0.460 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó 4 M NaOH (0.575 mL, 2.298 mmoles), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se purificó utilizando HPLC en fase inversa para dar ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxílico (72 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.06 (d, 3 H), 1.52 - 1.69 (m, 1 H), 1.83 - 2.05 (m, 2 H), 2.09 - 2.24 (m, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 3 H), 2.85 (td, *J* = 8.72, 7.07 Hz, 1 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 3.43 (ddd, *J* = 9.09, 7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 225.9.

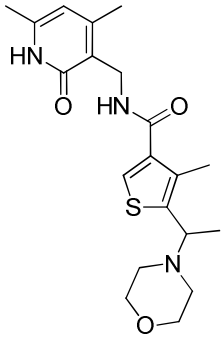
c) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida



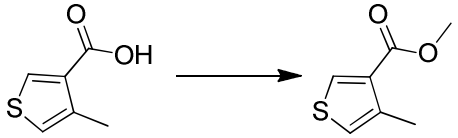
A una solución de ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxílico (68 mg, 0.302 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (74.0 mg, 0.392 mmoles), NMM (0.199 mL, 1.811 mmoles), EDC (116 mg, 0.604 mmoles) y HOAt (82 mg, 0.604 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18h. La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC en fase inversa para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida (41 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (d, 3 H), 1.44 - 1.60 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 2 H), 2.04 - 2.22 (m, 10 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 3.07 - 3.22 (m, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 1 H), 4.23 (d, *J* = 5.31 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 1 H), 7.94 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 360.2.

EJEMPLO 26

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida**

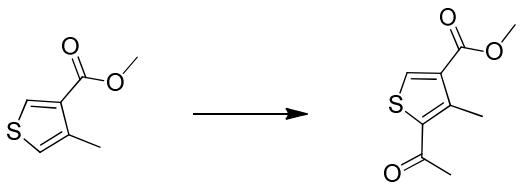


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



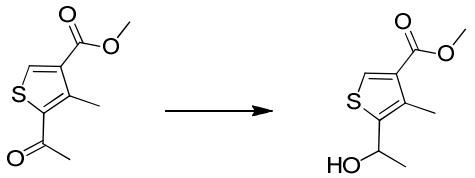
A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le agregaron ácido 4-metiltiofen-3-carboxílico (5.0 g, 35.2 mmoles) y MeOH (75 mL), seguido por H_2SO_4 (9.37 mL, 176 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó a 72 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc/Et_2O (1/2) y se extrajo con 1 N HCl/salmuera (1/2). Los orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (4.3 g, 27.5 mmoles, rendimiento al 78 %) como un aceite tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 3.28 Hz, 1 H) 6.95 (dd, *J* = 3.41, 1.14 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.9.

b) 5-acetil-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



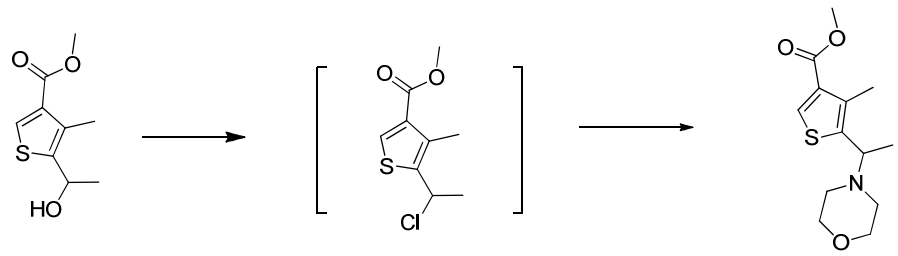
Una mezcla de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.5 g, 3.20 mmoles), nitrometano (5 mL), $In(OTf)_3$ (0.090 g, 0.160 mmoles), $LiClO_4$ (0.409 g, 3.84 mmoles) y Ac_2O (0.302 mL, 3.20 mmoles) se calentó a 50 °C durante 40 min. Se agregó agua a la reacción y la solución se separó. Se extrajo el agua con DCM y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar 5-acetil-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (549 mg, 2.63 mmoles, rendimiento al 82 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 198.9.

c) 5-(1-hidroxietil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (0 °C) de 5-acetil-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1.513 mmoles) en THF (15 mL) se agregó $NaBH_4$ (34.4 mg, 0.908 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 25 horas. La reacción fue templada con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se evaporaron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Varian 971FP, 0-30% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 15 min) proporcionó 5-(1-hidroxietil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1.236 mmoles, rendimiento al 82 %) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1 H) 5.23-5.30 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.58 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 182.9, 200.9.

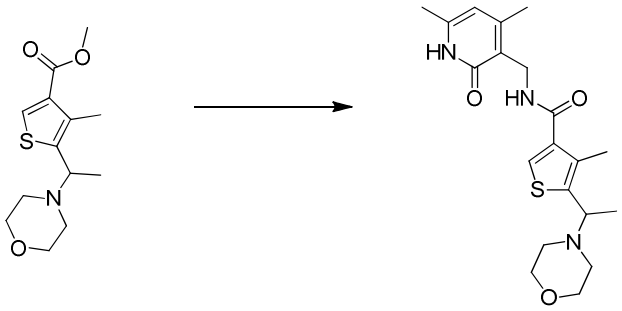
d) 4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(1-hidroxietil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (190 mg, 0.949 mmoles)en DCM (5 mL) se agregó $SOCl_2$ (1.898 mL, 3.80 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se evaporó y se evaporó de nueva cuenta de DCM. Una solución de morfolina (0.331 mL, 3.80 mmoles) en CH_3CN (5.00 mL) se agregó al material evaporado crudo. La reacción se agitó a 65 °C durante 1 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se agitó durante la

noche. La reacción se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Un sólido se formó y se filtró. El filtrado se evaporó. La purificación por HPLC de Gilson en fase inversa (2-40% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75 x30mm ID S-5um, columna 12nM 5 min) proporcionó 4-metil-5-(1-morfolinoetil) tiofen-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.668 mmoles, rendimiento al 70.4 %) como un aceite claro después del aislamiento y la extracción en 20% de MeOH/EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso y saturado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.55 (t, *J* = 4.67 Hz, 4 H) 2.42 - 2.49 (m, 2 H) 2.31 - 2.38 (m, 5 H) 1.28 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H) H). MS(ES) $[M+H]^+$ 270.0.

e) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida

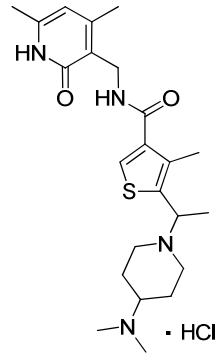


Una mezcla de 4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.668 mmoles), MeOH (5 mL), y 5 N NaOH (1.337 mL, 6.68 mmoles) se calentó a 45 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se neutralizó con 6 N HCl (1.114 mL, 6.68 mmoles). La mezcla de reacción se evaporó y se evaporó de nueva cuenta de DCM.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5.00 mL) se agregó NMM (0.367 mL, 3.34 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (153 mg, 1.002 mmoles), seguido por EDC (192 mg, 1.002 mmoles), HOBT (154 mg, 1.002 mmoles) y más NMM (0.367 mL, 3.34 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La purificación por HPLC en fase inversa (5-55% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75x30 mm ID S-5um, columna 12 nM 6 min) proporcionó el producto crudo deseado, que se aisló al extraer las fracciones claras deseadas con 10% de MeOH/EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso y saturado evaporando los orgánicos, y filtrando de 2 mL de 10% de MeOH/agua para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida (65 mg, 0.159 mmoles, rendimiento al 23.72 %) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 7.98 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.71 (d, *J* = 6.57 Hz, 1 H) 3.54 (t, *J* = 4.55 Hz, 4 H) 2.31 - 2.48 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.26 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.2.

EJEMPLO 27

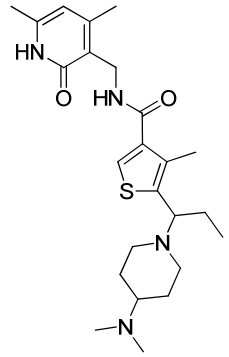
Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



Siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 26, pero sustituyendo *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por morfolina en el Paso d, *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltioen-3-carboxamida (50 mg, 0.098 mmoles, rendimiento al 34.0 %) se aisló como su sal clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 1.73 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.15 - 2.28 (m, 7 H) 2.34 (s, 3 H) 2.62 - 2.69 (m, 6 H) 2.76 - 2.84 (m,1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.42 (d, *J* = 11.12 Hz, 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 2 H) 4.93 (d, *J* = 5.56 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.14 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 11.55 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 216.1, 431.3.

EJEMPLO 28

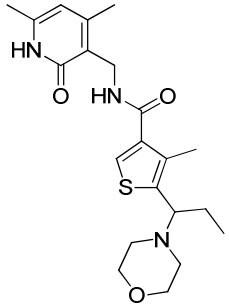
***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 26, pero sustituyendo anhídrido propiónico por Ac_2O en el Paso b y *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina por morfolina en el Paso d, *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (65 mg, 0.139 mmoles, rendimiento al 25.04 %) se aisló como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 7.99 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.66 (dd, *J* = 8.84, 5.31 Hz, 1 H) 2.96-3.01 (m, 1 H) 2.76-2.82 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 9 H) 1.85 - 1.97 (m, 4 H) 1.63-1.72 (m, 2 H) 1.49 - 1.56 (m, 1 H) 1.20-1.39 (m, 2 H) 0.73 (t, *J* = 7.33 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.3.

EJEMPLO 29

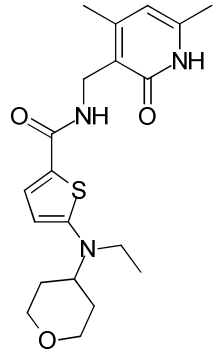
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida



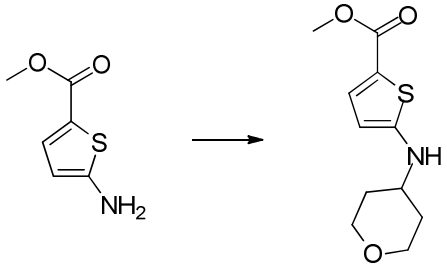
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 13, *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida (75 mg, 0.177 mmoles, rendimiento al 20.85 %) se aisló como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 8.00 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.61 (dd, *J* = 9.09, 4.80 Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 4 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.93 (ddd, *J* = 13.07, 7.39, 5.05 Hz, 1 H) 1.49 (ddd, *J* = 13.39, 8.97, 7.45 Hz, 1 H) 0.72 (t, *J* = 7.33 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.2.

EJEMPLO 30

_N_-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2_H_-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida

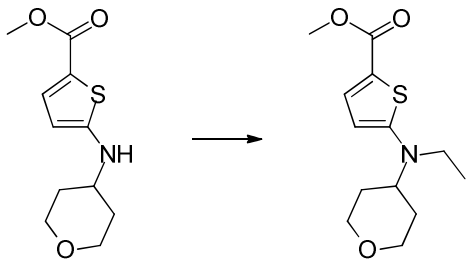


a) 5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo



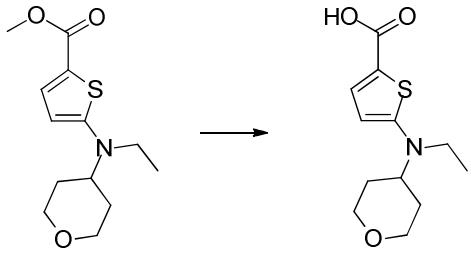
A una solución de 5-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (4.5 g, 28.6 mmoles) en DCM (80 mL) se agregó dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (2.64 mL, 28.6 mmoles), AcOH (1.639 mL, 28.6 mmoles), y $NaBH(OAc)_3$ (8.49 g, 40.1 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h y luego se templó con $NaHCO_3$ acuoso y saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage SNAP 100g, 10-50% de EtOAc/hexanos, R_f 0.50 (50% de EtOAc/hexanos)) para proporcionar 5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (4.80 g, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 2.08 - 2.16 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.51 (td, *J* = 11.62, 2.02 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 - 4.07 (m, 2 H), 4.33 - 4.51 (m, 1 H), 5.97 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 4.04 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 241.9.

b) 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (2.8 g, 11.6 mmoles) en DCM (40 mL) se agregó acetaldehído (1.965 mL, 34.8 mmoles), AcOH (0.664 mL, 11.6 mmoles), y $NaBH(OAc)_3$ (4.92 g, 23.2 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 66 h, luego se templó con $NaHCO_3$ acuoso y saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage SNAP 100g, 0-40% de EtOAc/hexanos, R_f 0.38 (25% de EtOAc/hexanos)) para proporcionar 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (2.27 g, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.24 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 3.41 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 6.01 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 4.55 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 270.4.

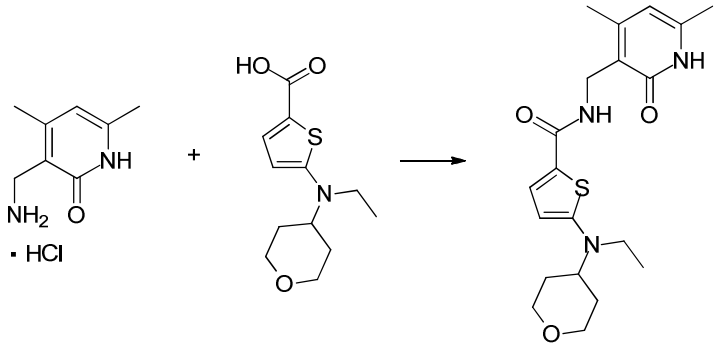
c) Ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxílico



A una solución de 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (810 mg, 3.01 mmoles) en THF (18 mL) se agregó LiOH (9.02 mL, 9.02 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de la concentración, el residuo se suspendió en agua y se acidificó con 6 M HCl. Se agregó 2-Metiltetrahidrofurano a la mezcla acidificada y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxílico (600 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H), 1.65 - 1.81 (m, 4 H), 3.29 -

3.34 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 2 H), 5.99 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 12.00 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 255.9.

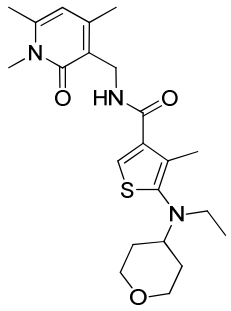
d) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida



A una solución de ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0.39 mmoles) en THF (9 mL) se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (73.6 mg, 0.39 mmoles), DIPEA (0.136 mL, 0.78 mmoles), EDC (90 mg, 0.47 mmoles), y HOBt (72.0 mg, 0.47 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC en fase inversa [Phenomenex Luna 5 µm C18, 50 X 30 mm, 10-90% de CH_3CN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA)]). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se pasaron a través de un cartucho PL-HCO3 MP SPE. El eluido se concentró parcialmente para precipitar el producto que se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida (50 mg, 33%). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.22 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H), 1.79 - 1.88 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.46 - 3.57 (m, 2 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 5.93 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.3.

EJEMPLO 31

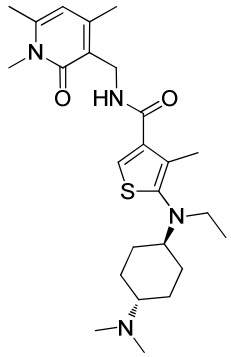
5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



A una mezcla de ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.10 g, 0.334 mmoles), HOAt (0.055 g, 0.401 mmoles), EDC (0.077 g, 0.401 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.074 g, 0.368 mmoles) en DMF (3 mL) se agregó NMM (0.147 mL, 1.337 mmoles) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días, tiempo en el cual se diluyó con agua (50 mL). NH_4OH concentrado (1 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante 15 min, luego se colocó en un congelador durante 20 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, se secaron con aire durante 5 min, y se secaron en un horno de vacío durante 4 h para dar 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (105 mg, 0.246 mmoles, rendimiento al 73.8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 1.38 (qd, J = 12.00, 4.42 Hz, 2 H) 1.61 - 1.74 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 3 H) 3.20 - 3.29 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.82 (dd, J = 11.62, 2.53 Hz, 2 H) 4.26 (d, J = 5.05 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.95 (t, J = 5.18 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 418.2.

EJEMPLO 32

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida

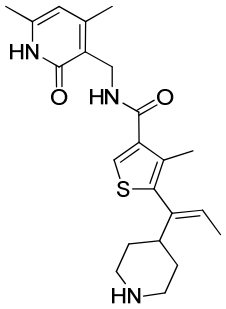


A una mezcla de ácido 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.24 g, 0.387 mmoles), HOAt (0.063 g, 0.464 mmoles), EDC (0.089 g, 0.464 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.086 g, 0.425 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.170 mL, 1.546 mmoles) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, tiempo en el cual se diluyó con agua (50 mL) y se basificó a pH 11 con NH_4OH concentrado. La mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se secó bajo vacío durante 2 h, tiempo en el cual se disolvió en una pequeña cantidad de DCM. Se agregó gel de sílice y la mezcla se secó bajo vacío durante 1 h. La purificación del residuo (12 g de columna de sílice Isco; Gradiente B: 8-95 %, A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) dio un sólido amarillo (131 mg; mezcla de isómeros *trans*/*cis*).

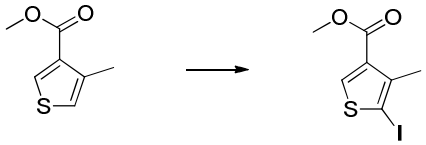
El residuo se purificó además por HPLC preparativa (Gilson; Sunfire columna 30x75mm; Gradiente B: 10-45%, A: agua + 0.1% de TFA, B: CH_3CN + 0.1% de TFA). El residuo resultante se disolvió en DCM y se trató con 90/10/1 DCM/MeOH/NH_4OH y gel de sílice. El solvente se removió *in vacuo* para dar un sólido de flujo libre, que se purificó por cromatografía en columna (4 g de columna de sílice Isco; Gradiente B: 25-100%, A: DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) para producir 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (53 mg, 0.113 mmoles, rendimiento al 29.3%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 1.12 - 1.27 (m, 4 H) 1.74 - 1.82 (m, 2 H) 1.82 - 1.91 (m, 2 H) 2.09 - 2.22 (m, 13 H) 2.30 (s, 3 H) 2.67 (br. s., 1 H) 2.90 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 4.26 (d, *J* = 5.31 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.92 (t, *J* = 5.18 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3. Datos de RMN adicionales fueron consistentes con la estructura asignada (isómero *trans*). El isómero *cis* correspondiente no se aisló.

EJEMPLO 33

(*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida

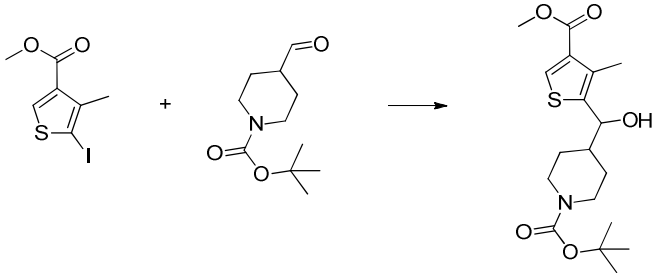


a) 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.40 mmoles) en DMF (25 mL) se agregó NIS (2.5 g, 11.11 mmoles). La reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío para remover la mayor parte del DMF. El residuo restante se absorbió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10% de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.86 g, 3.05 mmoles, rendimiento al 47.6%) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.9.

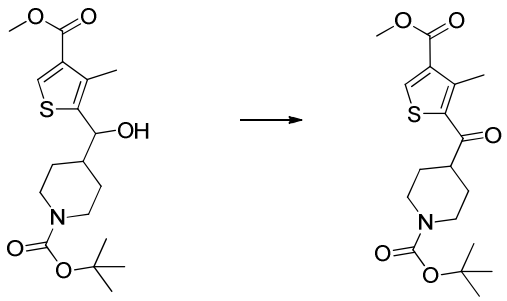
b) 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.54 mmoles) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio

cloruro de isopropilmagnesio 1.3 N en THF (3.0 mL, 3.90 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se agregó una solución de *N*-Boc-4-piperidincarboxaldehído (1.0 g, 4.69 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min, tiempo en el cual se templó con 1 N HCl (5 mL) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 10 a 50% de EtOAc en hexanos) dio 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.84 g, 2.273 mmoles, rendimiento al 64.1%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.01 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.76 - 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.73 (m, *J* = 3.7, 3.7, 3.7, 7.9, 7.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 - 1.25 (m, 2 H), 1.24 - 1.11 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 252.1(-Boc, $-H_2O$), $[M+Na]^+$ 392.2.

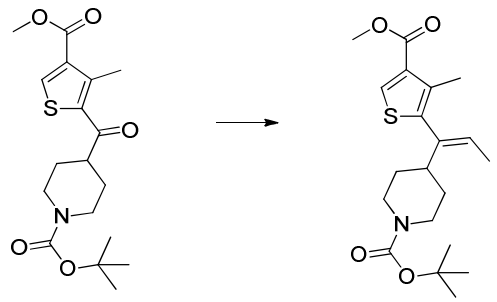
c) 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución enfriada (0 ºC) de 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.7 g, 4.60 mmoles) y piridina (0.75 mL, 9.27 mmoles) en DCM (40 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.0 g, 4.72 mmoles) en porciones durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. La reacción se concentró bajo vacío, se absorbió en EtOAc, y se trató con una solución acuosa de pentahidrato de tiosulfato de sodio (9.0 g, 36.3 mmoles) y $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La suspensión se agitó casi hasta volverse homogénea (30 min) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La fase de EtOAc se removió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-60 g, 10 a 40% de EtOAc en hexanos) dio 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.05 g, rendimiento al 44.1%) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (tt, *J* = 3.8, 11.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.88 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ $[M+Na]^+$ 390.0, 312.0 (-

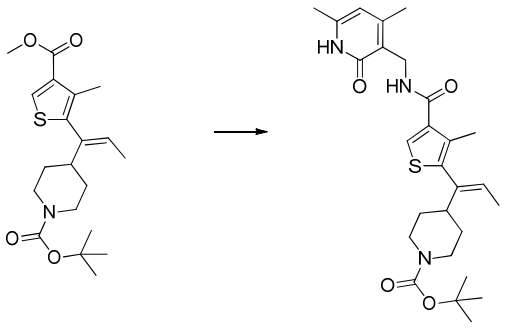
isobutileno).

d) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo



A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1.2 g, 3.23 mmoles) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 N en THF, 3.2 mL, 3.20 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se enfrió a -78 ºC. A la reacción naranja ahora brillante se agregó una solución de 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 2.72 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se absorbió con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, 10 a 40% de EtOAc en hexanos) produjo 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (0.37 g, 0.975 mmoles, rendimiento al 35.8%) como un aceite claro (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.48 (dd, *J*=1.0, 6.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 324.1 (-isobutileno), $[M+Na]^+$ 402.0.

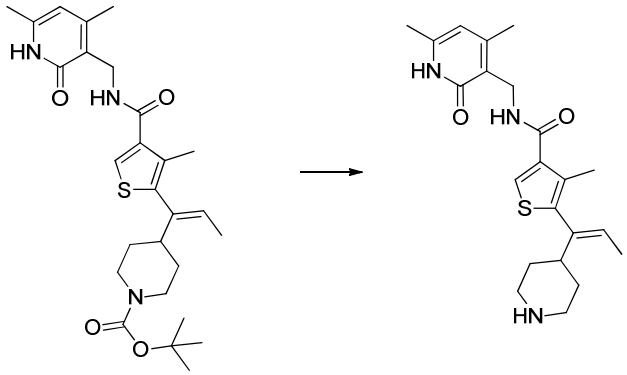
e) 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (0.36 g, 0.949 mmoles) en MeOH (15 mL) se agregó 1 N NaOH (3 mL, 3.00 mmoles). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se acidificó con 1 N HCl (3.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo vacío.

Al residuo resultante se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (200 mg, 1.060 mmoles), HOAt (130 mg, 0.955 mmoles) y DCM (15 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (120 µL, 1.091 mmoles) seguido por una base libre de EDC (180 mg, 1.159 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual la suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). El residuo sólido se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (360 mg, 0.720 mmoles, rendimiento al 76%) como un sólido blanco (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 8.04 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.76 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.65 (br. s., 2H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.62 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (dq, *J*=4.3, 12.4 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 500.2.

f) (*E*)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida

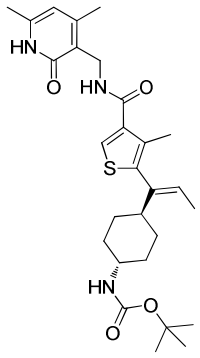


Al 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (300 mg, 0.600 mmoles) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 494 mmoles) y MeOH (2 mL). La reacción se agitó a TA durante 30 min,

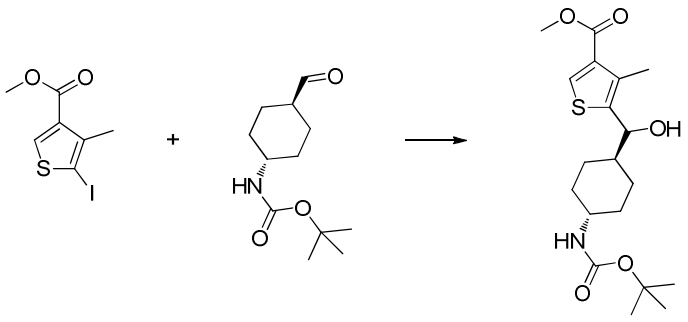
tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El material restante se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 30% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). El sólido resultante se trituró con Et_2O/éter pet. y se secó bajo vacío para dar (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida (230 mg, 0.576 mmoles, rendimiento al 96%) como un sólido blanco (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.77 - 5.71 (m, 3H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (dt, *J* = 9.0, 12.3 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 400.1.

EJEMPLO 34

((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



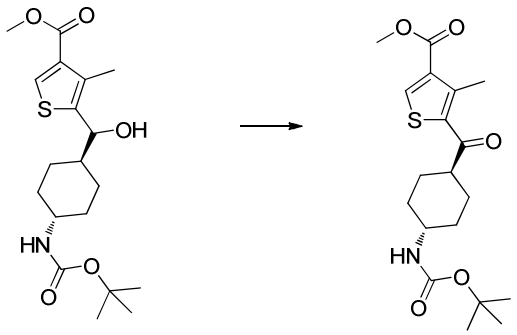
a) 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.0 g, 7.09 mmoles) en THF (25 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio

cloruro de isopropilmagnesio 1.3 N en THF (6.0 mL, 7.80 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en cual se agregó una solución de ((*trans*)-4-formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (2.0 g, 8.80 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 45 min, tiempo en el cual se templó con 1 N HCl (10 mL) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 15 a 40% de EtOAc en hexanos) produjo 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.78 g, 2.034 mmoles, rendimiento al 28.7%) como una espuma sólida blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 - 0.98 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 266.0 (-Boc, -H_2O), $[M+Na]^+$ 406.1.

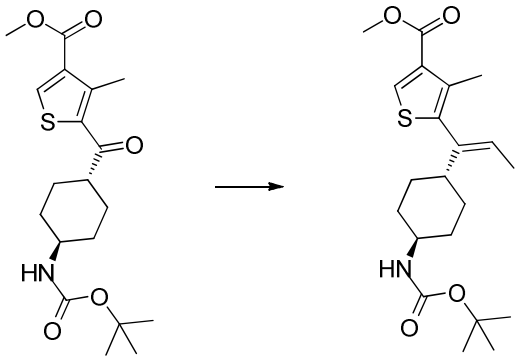
b) 5-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarbonil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (0 ºC) de 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.1 g, 5.48 mmoles) y piridina (0.9 mL, 11.13 mmoles) en DCM (50 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.5 g, 5.89 mmoles) en porciones durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se absorbió en EtOAc, y se trató con una solución acuosa de tiosulfato de sodio pentahidratado (10.0 g, 40.3 mmoles) y $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La suspensión se agitó casi hasta volverse homogénea (30 min), tiempo en el cual se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La fase de EtOAc se removió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold, 0 a 5% de EtOAc en DCM). El sólido resultante se trituró con 10% de EtOAc en hexanos y se secó bajo vacío para dar 5-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarbonil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.07 g, 2.80

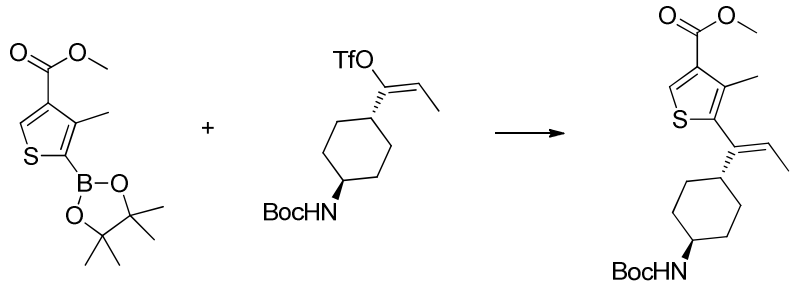
mmoles, rendimiento al 51.2%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (br. s., 1H), 2.89 (tt, *J* = 3.4, 11.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29 - 1.17 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 326.0 (-isobutileno), $[M+Na]^+$ 404.1.

c1) 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



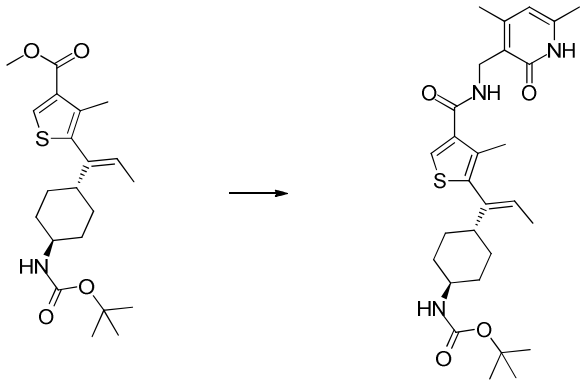
A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1.2 g, 3.23 mmoles) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 N en THF, 3.0 mL, 3.00 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se enfrió a -78 ºC. A la reacción naranja brillante se agregó una solución de 5-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarbonil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 2.62 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se agitó durante 1 h a -78 ºC, se dejó calentar a 0 ºC en un baño con hielo, se agitó durante 1 h, y se dejó calentar lentamente a TA durante l noche. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se absorbió en EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice ((Isco RediSep Rf Gold 80 g, 10 a 40% de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (480 mg, 1.220 mmoles, rendimiento al 46.5%) como un aceite claro (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 294.1, $[M+H]^+$ -Boc $+Na^+$ 306.1, $[M+H]^+$ -isobutileno 338.1, $[M+Na]^+$ 416.1.

c2) Alternativamente, el compuesto del título se puede preparar por medio del siguiente procedimiento:



Una solución de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (3.5 g, 12.40 mmoles), (E)-1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (4.81 g, 12.40 mmoles), y $NaHCO_3$ (3.13 g, 37.2 mmoles) en 1,4-dioxano (80 mL) y agua (20 mL) se desgasificó (N_2). A la solución se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.717 g, 0.620 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, tiempo en el cual se diluyó con EtOAc (30 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (7 % de EtOAc:hexanos) para dar 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (3.6 g, 8.69 mmoles, rendimiento al 70.1 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (s, 1H), 5.68-5.88 (m, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.80-3.91 (m, 3H), 3.36 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 3H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.41-1.50 (m, 9H), 1.23-1.37 (m, 3H), 1.02-1.18 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 200.9. MS(ES) $[M+Na]^+$ 416.1.

d) ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



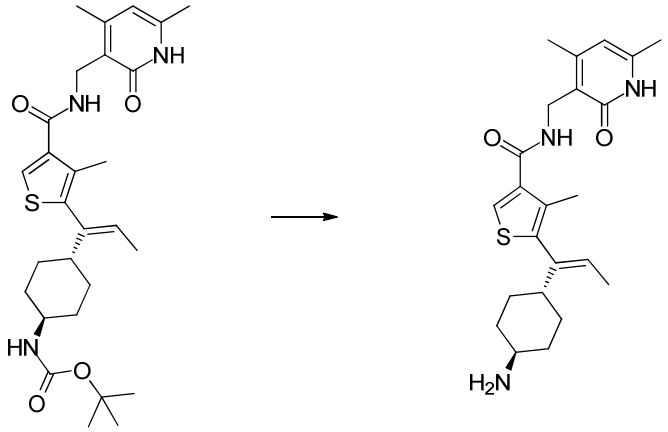
A una solución de 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1.194 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó

1 N NaOH (4.0 mL, 4.00 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se acidificó con 1 N HCl (4.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró .y se concentró bajo vacío.

Al residuo se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (250 mg, 1.325 mmoles), HOAt (170 mg, 1.249 mmoles) y DCM (25.00 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (150 µL, 1.364 mmoles) seguido por una base libre de EDC (220 mg, 1.417 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual la suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). El sólido resultante se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (430 mg, 0.837 mmoles, rendimiento al 70.1%) como un sólido blanco (contaminado con ~13% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.73 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.10 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.23 - 1.09 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 514.3.

EJEMPLO 35

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-Aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

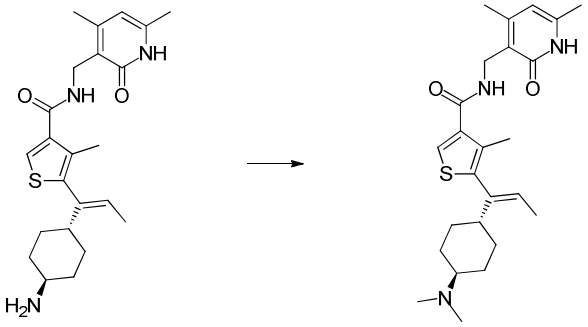


Al ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (390 mg, 0.759 mmoles) en MeOH (1 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min,

tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El sólido resultante se disolvió en MeOH (5 mL), se basificó con 1 N Na_2CO_3 (3 mL) y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con 10% de MeOH en DCM, se filtró libre de materiales insolubles, se enjuagó con 10% de MeOH en DCM y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 25% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter pet., se filtraron y se secaron bajo vacío para dar 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (310 mg, 0.750 mmoles, rendimiento al 99%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.72 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 414.1.

EJEMPLO 36

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

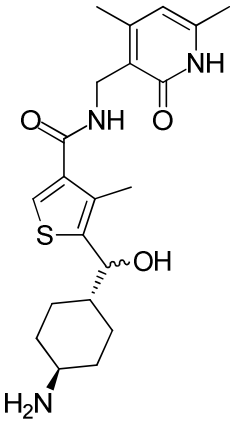


A una solución de 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (300 mg, 0.725 mmoles) en MeOH (15 mL) se agregó formaldehído (37% en peso de agua, 0.7 mL, 9.40 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (100 mg, 1.591 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 50% (5% de NH_4OH/EtOH) en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con DCM/hexanos, se filtraron y se secaron bajo vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida (200 mg, 0.453 mmoles, rendimiento al 62.4%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 8.04 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.74 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H),

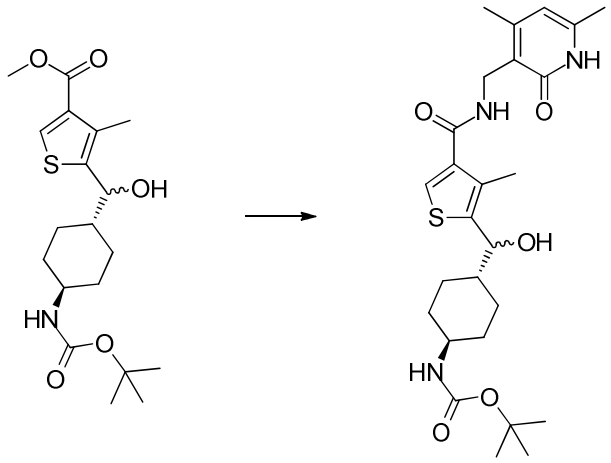
4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.30 - 1.10 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 442.2.

EJEMPLO 37

5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



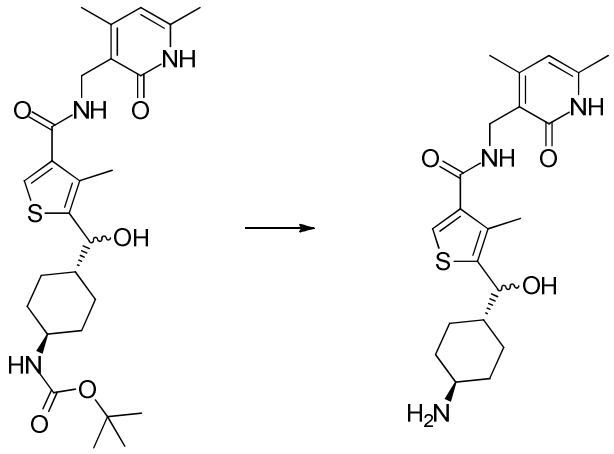
a) ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.77 g, 2.008 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío. El residuo se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío.

Al material resultante se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.4 g, 2.120 mmoles), HOAt (0.3 g, 2.204 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora y a la suspensión se le agregó NMM (0.235 mL, 2.137 mmoles), seguido por base libre de EDC (0.4 g, 2.58 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual la suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo vacío. El sólido resultante se trituró con 5% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar (*trans*)-4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0.64 g, 1.271 mmoles, rendimiento al 63.3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 4.2, 6.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 3.11 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (br. s., 1H), 1.77 (br. S., 1H), 1.71 (br. S., 1H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (br. S., 1H), 1.12 - 0.97 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 504.3.

b) 5-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

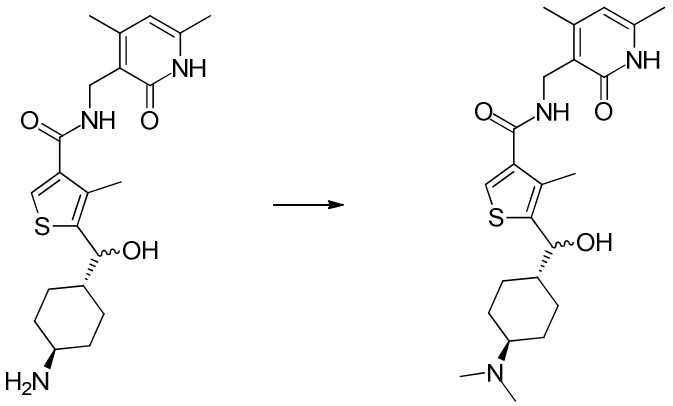


A ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1.191 mmoles) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles) y 6 N HCl (1 mL) para mantener la reacción en solución. La reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se trituró con Et_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar clorhidrato de 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-

carboxamida (550 mg, 1.188 mmoles, rendimiento al 100%) como un sólido blanco. La sal de HCl (500 mg) se convirtió en la base libre con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH/DCM (3x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 60% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras fueron combinadas y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante se trituró con Et_2O, se filtró, se lavó con hexanos y se secó bajo vacío para dar 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (168 mg, 0.396 mmoles, rendimiento al 33.2%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.41 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.07 - 0.79 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

EJEMPLO 38

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

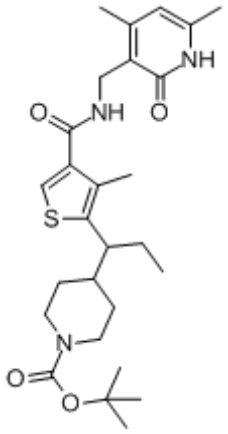


A una mezcla de clorhidrato de 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (490 mg, 1.114 mmoles) y NaOAc (100 mg, 1.219 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó formaldehído (37% en peso en agua, 1.0 mL, 13.43 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (150 mg, 2.387 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se templó con 6 N HCl (2 mL), se agitó durante 30 min y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con DCM (3x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 30% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM) produjo *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (136 mg, 0.315 mmoles,

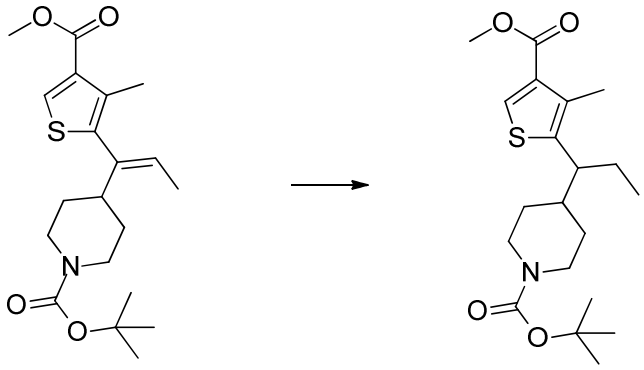
rendimiento al 28.3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.22 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 3H), 2.17 (br. s., 3H), 2.13 (br. s., 6H), 2.11 (br. s., 3H), 2.01 (br. s., 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.13 - 0.94 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 432.2.

EJEMPLO 39

4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



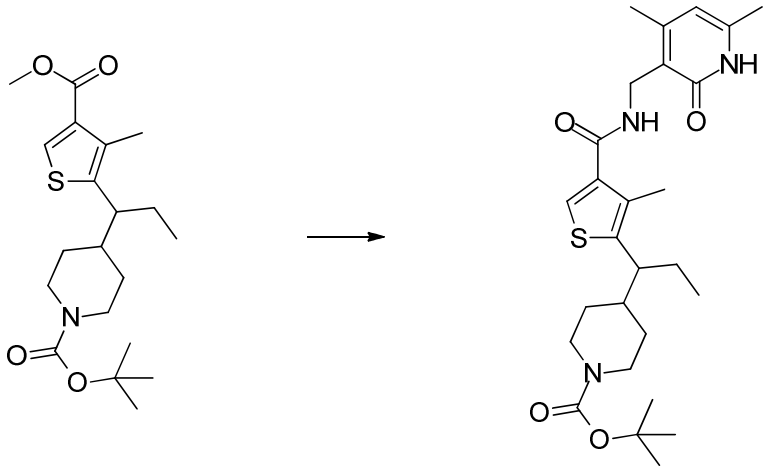
a) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 10% de Pd/C (activado, seco) (2.0 g, 1.879 mmoles) bajo N_2 se agregó cuidadosamente isopropanol (5 mL) para humedecer el catalizador. Una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (900 mg, 2.371 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó y el matraz se ajustó con dos globos de H_2. La reacción se agitó durante 3 días, tiempo en el cual se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (720 mg, 1.887

mmoles, rendimiento al 80%) como un aceite claro (contaminado con ~11% de éster etílico). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.01 (s, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.77 - 2.51 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 326.1 (-isobutileno), $[M+Na]^+$ 404.1.

b) 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



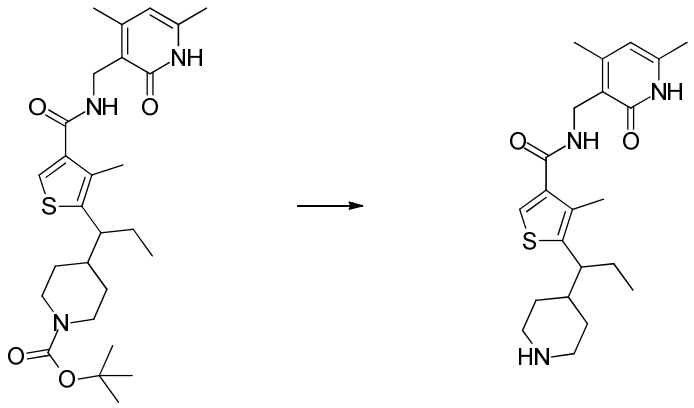
A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (710 mg, 1.861 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5.0 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, tiempo en el cual el MeOH se removió bajo presión reducida. La mezcla se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua fría y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco.

Al sólido blanco se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (370 mg, 1.961 mmoles), HOAt (260 mg, 1.910 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (220 µL, 2.001 mmoles) seguido por una base libre de EDC (320 mg, 2.061 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidini-1-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 1.674 mmoles, rendimiento al 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.40 - 1.30 (m,

2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H), 0.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 502.2.

EJEMPLO 40

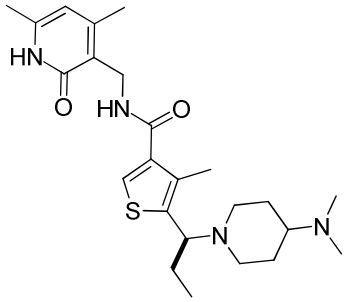
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida



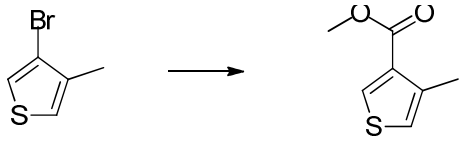
A 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (790 mg, 1.575 mmoles) en MeOH (1 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 35% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter pet., se filtraron y se secaron bajo vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida (600 mg, 1.494 mmoles, rendimiento al 95%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.91 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.86 (ddd, *J* = 3.9, 7.3, 13.5 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 2H), 0.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 402.1.

EJEMPLO 41

(S)-(-)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

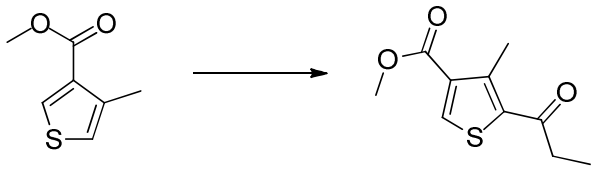


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



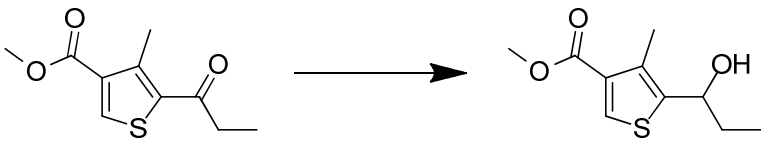
A una solución de 3-bromo-4-metiltiofeno (25 g, 141 mmoles) en THF (50 mL) bajo nitrógeno a TA se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio (1.3 N in THF, 120 mL, 156 mmoles). La reacción se agitó durante la noche durante 24 h. La reacción se enfrió a -78 ºC (acetona, CO_2) y se trató con cloroformiato de metilo (12 mL, 155 mmoles) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró bajo vacío para remover la mayor parte del THF y se diluyó con EtOAc (200 mL). La solución se agregó a $NaHCO_3$ saturado (300 mL) y se agitó durante 60 min (la fase acuosa contenía una suspensión blanca). La mezcla se transfirió a un embudo separador. La fase acuosa inferior que contiene la suspensión blanca se removió y la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto de destiló bajo una trayectoria corta bajo vacío (3 a 2 mm Hg). La fracción principal se destiló a 55 – 65 ºC (baño de aceite 75 – 90 ºC). El primer licor y las fracciones principales se recolectaron. La fracción principal dio el producto 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (15.3 g, 98 mmoles, rendimiento al 69.4%) como un líquido claro (94% puro por medio de LCMS). El primer licor (3.2 g, 20.48 mmoles, 14.5%) fue 88% puro por medio de LCMS. El aceite marrón obscuro restante no tuvo ningún producto detectable por medio de LCMS: MS(ES) $[M+H]^+$ 156.8.

b) 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 250 mL se purgó con N_2 y se mantuvo bajo atmósfera inerte. El matraz de reacción se cargó con 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (9.99 g, 64.0 mmoles) como una solución de nitrometano (118 mL). A la reacción se le agregó anhídrido propiónico (9.84 mL, 77 mmoles), perclorato de litio (8.17 g, 77 mmoles), y trifluorometansulfonato de indio (III) (0.844 g, 3.20 mmoles). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, tiempo en el cual se templó con agua (100 mL). Las capas se separaron y las acuosas se extrajeron con DCM (100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. El residuo se secó además bajo vacío elevado durante la noche para dar 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo (11.99 g, 56.5 mmoles, rendimiento al 88%) como un sólido gris claro/marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (q, *J*=7.16 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 212.9. HPLC (Serie Agilent 1100, 5-95% de MeCN/H_20 con 0.1% de TFA en cada uno, 5 min) mostró > 99% de pureza, ta 3.05 min, UV 254nm.

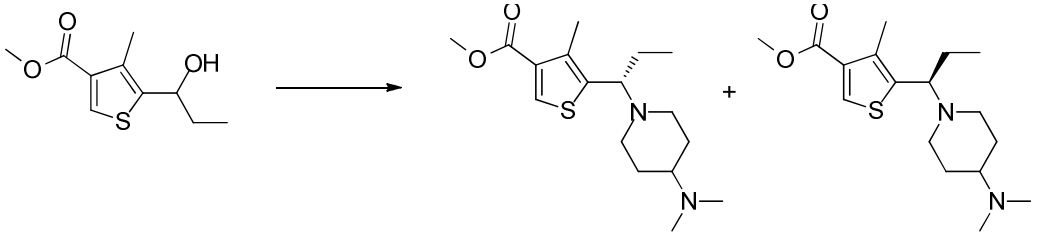
c) 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 1 L se purgó con N_2, luego se cargó con 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo (11.99 g, 56.5 mmoles), y THF (565 mL). La reacción se equipó con una barra agitadora magnética, septo de caucho y línea de N_2. Bajo atmósfera inerte la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_4$ (1.069 g, 28.2 mmoles) en 4 porciones iguales en intervalos de 3 min. La reacción se mantuvo bajo N_2 y se agitó durante la noche mientras el baño con hielo se dejó calentar lentamente a TA. Después de 16 h, LCMS mostró 28% de conversión. $NaBH_4$ adicional (0.759 g, 20.05 mmoles) se agregó y la reacción continuó agitándose a TA. Después de 3 h, LCMS mostró poco a ningún cambio en el progreso de la reacción. Otra porción de $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmoles) se agregó y la reacción continuó agitándose a TA. Después de 3 h, LCMS mostró 42% de conversión. Una porción final de $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmoles) se agregó y la reacción continuó agitándose a TA durante la noche. Después de 16 h, LCMS mostró 92% de conversión. La reacción se templó con agua (200 mL) y se

agitó a TA hasta que burbujeo fue lento. El producto se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (200 g de columna SiO_2, 150 mL/min, 100% de Hex 2 min, 0-30% 18min, 257nm) para dar 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo-oro de luz translúcida. (9.94 g, 45.5 mmoles, rendimiento al 80 %) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 5.62 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 4.80 (ddd, *J*=4.17, 5.75, 7.01 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 196.9.

d) (S)-(+)-Metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado con N_2, se agregó 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (9.94 g, 46.4 mmoles) como una solución en DCM (60 mL). La reacción se mantuvo bajo presión positiva de N_2 y se enfrió en un hielo. Se agregó lentamente cloruro de tionilo (4.37 mL, 60.3 mmoles) como una solución en DCM (20.89 mL, 325 mmoles) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, tiempo en el cual se removió el baño con hielo y la reacción se mantuvo a TA durante 3 h. La reacción se concentró in vacuo y el residuo se evaporó de DCM (2 x 60 mL). Bajo atmósfera inerte, el residuo se disolvió con CH_3CN (60.6 mL, 1160 mmoles) y se enfrió a 0 °C. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min, tiempo en el cual una solución de *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (21.83 mL, 186 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se agregó en 2 porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a TA durante 3 días. Se removió dimetilamino-piperidina-sal de HCl en exceso por filtración y la reacción se concentró. El residuo se trituró con EtOAc (200 mL) y se formó un sólido amarillo. El sólido se trató con CH_3CN (50 mL) y 3 N HCl en éter metílico de ciclopropilo (30 mL). El sólido restante se recolectó y se lavó con CH_3CN (2 x 20 mL) y Et_2O (20 mL). Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) en agua (100 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se pasó a través de un tapón de sílice con EtOAc/hexanos y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con 0.5 N HCl (200 mL). La capa acuosa se diluyó con agua (30 mL), se lavó con EtOAc (2 x 100 mL), se basificó con 1 N Na_2CO_3 (120 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Los orgánicos combinados

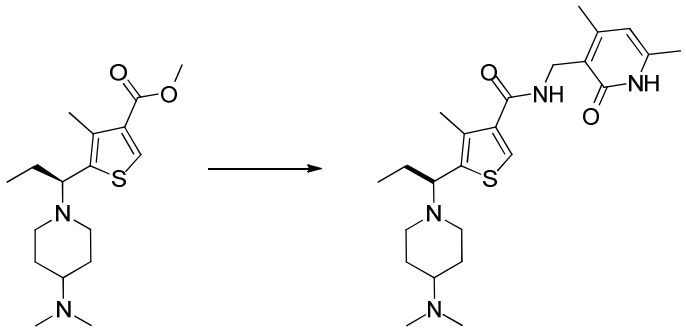
se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar (±)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (9.3 g, 28.6 mmoles, rendimiento al 61.7 %) como un aceite translúcido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=9.09 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=1.77, 11.12 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.81-1.98 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

La mezcla racémica se resolvió por HPLC preparativa (Chiralpak AD-H, 5 micras, 50 mm x 250 mm, 250 nm UV, 100 mL/min, 22 °C, 0.1% de isopropilamina en MeOH, isocrático) para producir (+)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (4.36 g, >99.8% ee, +14.0°, 48%) y (-)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (4.34 g, 99.0% ee, -14.2°, 48%) como aceites amarillos claros.

Datos para (+)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.18, 8.72 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=2.02, 11.12 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.83-2.00 (m, 4H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.18-1.42 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1. $[\alpha]_D$ = +14.0º (MeOH, c = 0.5, 21 ºC).

Datos para (-)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.05, 8.84 Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.84-1.98 (m, 4H), 1.66 (d, *J*=15.66 Hz, 2H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.18-1.43 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ = 325.1. $[\alpha]_D$ = -14.2º (MeOH, c = 0.5, 21 ºC).

e) (S)-(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



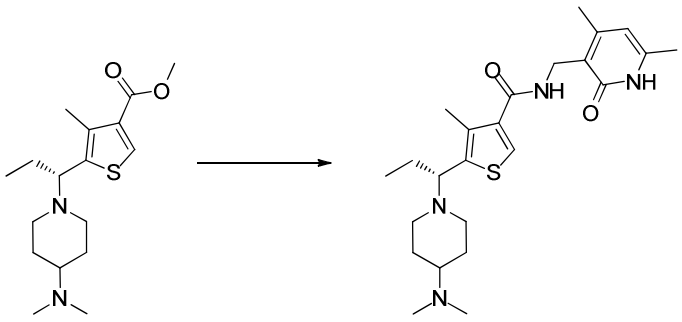
A una solución de (+)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (4.36 g, 13.44 mmoles) en MeOH (24.46 mL, 605 mmoles) y THF (25.3 mL, 309 mmoles) se agregó 8 M NaOH (10.08 mL, 81 mmoles). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h,

tiempo en el cual los solventes orgánicos se removieron in vacuo. La solución acuosa restante se diluyó con agua (20 mL) y se enfrió en un baño con hielo con agitación. La solución enfriada se acidificó con 6 M HCl (13.55 mL, 81 mmoles) a pH ~4.5. El agua se removió in vacuo a 55 °C y el sólido restante se secó bajo vacío alto hasta que se obtuvo una masa consistente.

A una solución del residuo en DMF (50 mL) se agregó NMM (14.77 mL, 134 mmoles) y HATU (7.66 g, 20.16 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA, tiempo en el cual se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2.66 g, 14.11 mmoles). Después de completar la reacción (por LCMS), se vertió en una solución agitada de $NaHCO_3$ saturado (37.5 mL) y agua (112.5 mL). La solución acuosa se extrajo con DCM (5 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se cargó en una almohadilla de sílice y se purificó por cromatografía instantánea en fase normal (330 g, oro ISCO®, 100 mL/min, A: DCM, B: 5% de NH_4OH/MeOH, 0% de B durante 2 min, luego 0-20% de B durante 25 min, mantenido 20% durante 5 min) para dar (S)-(-)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida como un sólido cristalino blanco (2.83 g, 6.36 mmoles, rendimiento al 47.3%, -0.017°). Nota: la estereoquímica absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD, por sus siglas en inglés) con un nivel de confianza de 92% . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=10.36 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 9H), 1.82-1.99 (m, 4H), 1.68 (t, *J*=13.89 Hz, 2H), 1.52 (dd, *J*=5.68, 7.96 Hz, 1H), 1.18-1.42 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. $[\alpha]_D$ = -1.6º (EtOH, c = 1.0, 23.2 ºC).

EJEMPLO 42

(R)-(+)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

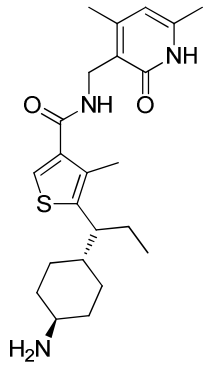


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41e, (-)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato se convirtió en (R)-(+)-N-((4,6-

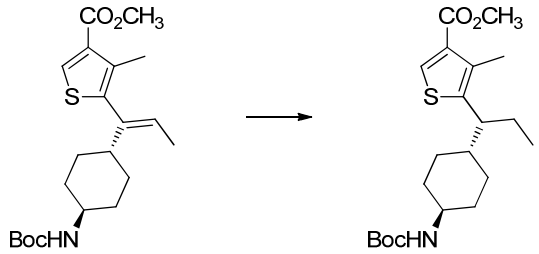
dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (1.72 g, 3.86 mmoles, rendimiento al 28.8 %, +0.017°) como un sólido blanco. Nota: la estereoquímica absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD, por sus siglas en inglés) con un nivel de confianza de 92% . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=9.85 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=10.86 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 9H), 1.80-1.99 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.52 (dd, *J*=5.94, 8.46 Hz, 1H), 1.18-1.41 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. $[\alpha]_D$ = +1.6º (EtOH, c = 1.0, 22.7 ºC).

EJEMPLO 43

5-(1-((trans)-4-Aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



a1) 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



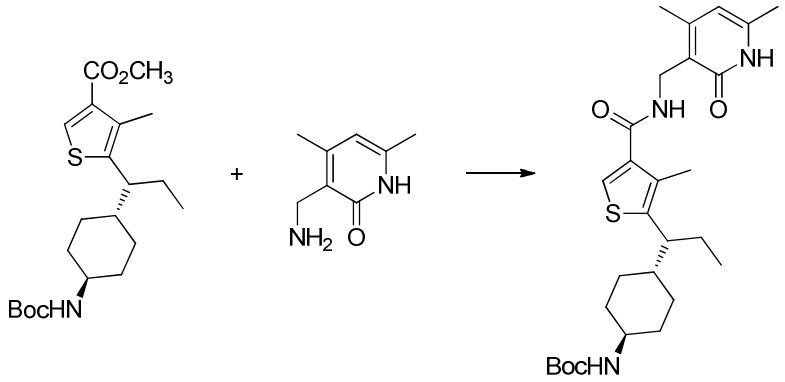
A 10% de Pd/C (activado en seco) (2.0 g, 1.879 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo N_2 se agregó cuidadosamente isopropanol (5 mL) para humedecer el catalizador. Una solución de 5-((E)-1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (900 mg, 2.287 mmoles) en MeOH (25 mL) entonces se agregó y dos globos de H_2 se fijaron. La reacción se agitó durante 3 días, tiempo en el cual se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se

evaporó hasta sequedad bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix®, ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 5 – 25% de EtOAc en hexanos) para dar 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (480 mg, 1.213 mmoles, rendimiento al 53.1 %) como una espuma sólida blanca. El material se contaminó con ~20% de isómero de *cis*-ciclohexano (por ^{1}H RMN). ^{1}H RMN (*trans*-isómero principal, 400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.13 - 0.95 (m, 2H), 0.75 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 296.1, $[M+H]^+$ -Boc $+Na^+$ 308.0, $[M+H]^+$ -isobutileno 340.1, $M+Na^+$ 418.1.

a2) Alternativamente, el compuesto del título se puede preparar por medio del siguiente procedimiento:

A 10% de Pd/C (activado en seco, 11.4 g, 107 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo N_2 se agregó cuidadosamente 1-propanol (20 mL) por los lados del matraz para humedecer el catalizador. Una solución de 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (preparado por lo métodos análogos al Ejemplo 34c2) (5.74 g, 14.59 mmoles) en MeOH (100 mL) se agregó y dos globos de H_2 se fijaron. La reacción se agitó durante 3 días, llenando los globos periódicamente cuando bajaron. La reacción se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 5 a 25% de EtOAc en hexanos) para dar 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (4.23 g, 10.69 mmoles, rendimiento al 73.3 %) como una espuma sólida blanca. ^{1}H RMN muestra >95% del regioisómero de ciclohexano *trans* vs. *cis*. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.92-8.09 (m, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.79-3.92 (m, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 3H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.34-1.49 (m, 11H), 0.93-1.14 (m, 4H), 0.63-0.81 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 296.1, $[M+H]^+$ -Boc $+Na^+$ 308.1, $[M+H]^+$ -isobutileno 340.1, $M+Na^+$ 418.2.

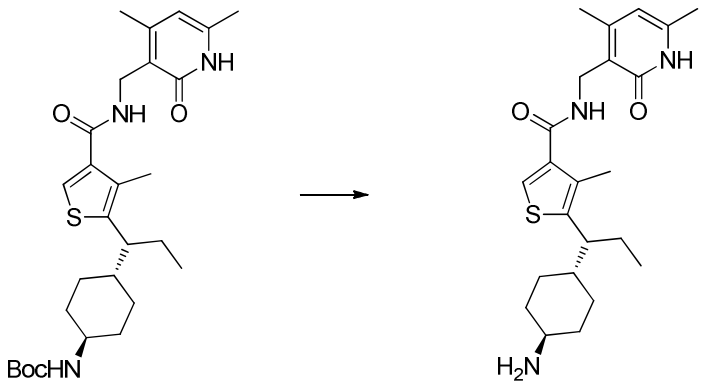
b) ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1.188 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5.0 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró bajo vacío para remover el MeOH y se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL). El precipitado se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

Al residuo anterior se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (250 mg, 1.325 mmoles), HOAt (170 mg, 1.249 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (145 µL, 1.319 mmoles) seguido por una base libre de EDC (220 mg, 1.417 mmoles). La reacción se agitó durante la noche y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 2 – 10% de EtOH en EtOAc) para dar ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (520 mg, 1.008 mmoles, rendimiento al 85 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20% de cis-ciclohexano). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.51 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.36 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 4H), 0.73 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 516.3.

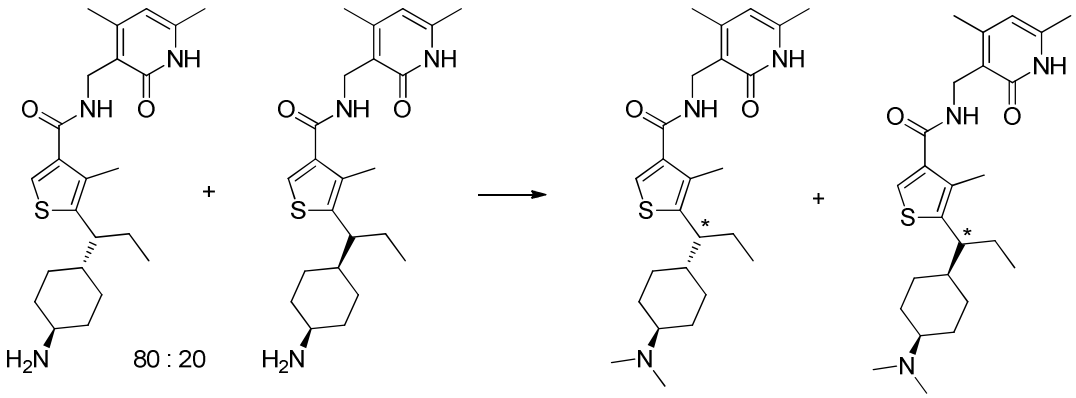
c) 5-(1-((trans)-4-Aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



A una solución de ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (510 mg, 0.989 mmoles) en MeOH (1 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El sólido restante se disolvió en MeOH (10 mL), se basificó con 1 N Na_2CO_3 (2 mL) y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. Los sólidos se trituraron y se extrajeron con 10% de MeOH en DCM (2 x 25 mL), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 35% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter de petróleo, se filtraron y se secaron bajo vacío para dar 5-(1-((trans)-4-aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (410 mg, 0.987 mmoles, rendimiento al 100 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20% de cis-ciclohexano). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 4H), 1.03 - 0.81 (m, 4H), 0.68 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 416.2.

EJEMPLOS 44 A 47

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida y N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

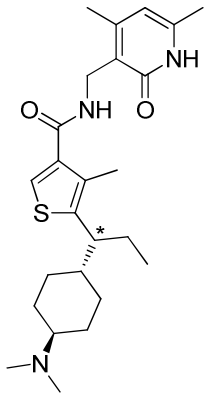


A una solución de 5-(1-((trans)-4-aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (400 mg, 0.962 mmoles, mezcla de enantiómeros y contiene ~20% de cis-ciclohexano) en MeOH (15 mL) se agregó formaldehído (37% en peso de agua, 0.8 mL, 10.75 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.069 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40g, 10 a 35% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter de petróleo, se filtraron y se secaron al vacío para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (240 mg, 0.541 mmoles, rendimiento al 56.2 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20% del cis-ciclohexano; 4 compuestos en total).

La mezcla se resolvió por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD-H, 5 micras, 30 mm x 250 mm, 300 nm UV, 45 mL/min, 22 °C, 85:15:0.2 n-heptano:EtOH:isopropilamina, isocrático) para dar los cuatro compuestos purificados de configuración desconocida absoluta en C*.

EJEMPLO 44

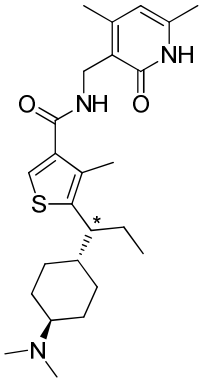
(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



Obtenido 63 mg (>99.8% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 1.21-1.40 (m, 2H), 0.83-1.15 (m, 4H), 0.69 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = -13.5º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta desconocida en C*.

EJEMPLO 45

(+)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

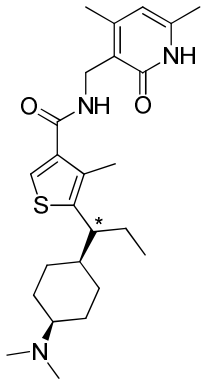


Obtenido 64 mg (97.4% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 0.80-1.16 (m, 4H), 0.69 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = +13.0º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta

desconocida en C*.

EJEMPLO 46

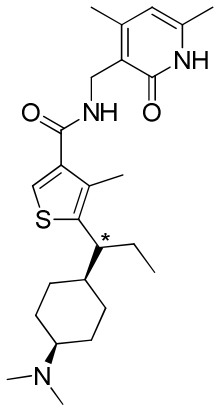
(+)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



Obtenido 21 mg (>99.8% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br. s., 1H), 7.97 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=4.29 Hz, 6H), 2.12 (d, *J*=3.54 Hz, 9H), 1.98 (br. s., 1H), 1.88 (ddd, *J*=4.29, 7.39, 13.58 Hz, 1H), 1.74 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 1.46-1.67 (m, 3H), 1.40 (d, *J*=5.05 Hz, 1H), 1.19-1.33 (m, 4H), 1.14 (d, *J*=3.54 Hz, 1H), 0.68 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = +38.5º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta desconocida en C*.

EJEMPLO 47

(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

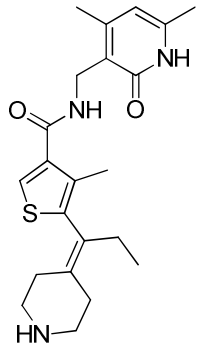


Obtenido 22 mg (99.2% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s.,

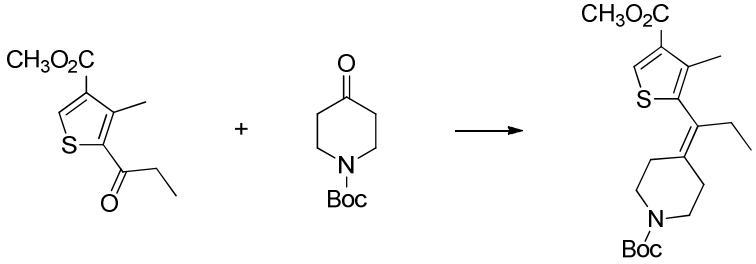
1H), 7.99 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.78 (br. s., 1H), 2.19 (d, *J*=3.54 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.83-2.00 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=13.14 Hz, 1H), 1.45-1.67 (m, 4H), 1.17-1.42 (m, 5H), 0.68 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = -37.5º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta desconocida en C*.

EJEMPLO 48

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



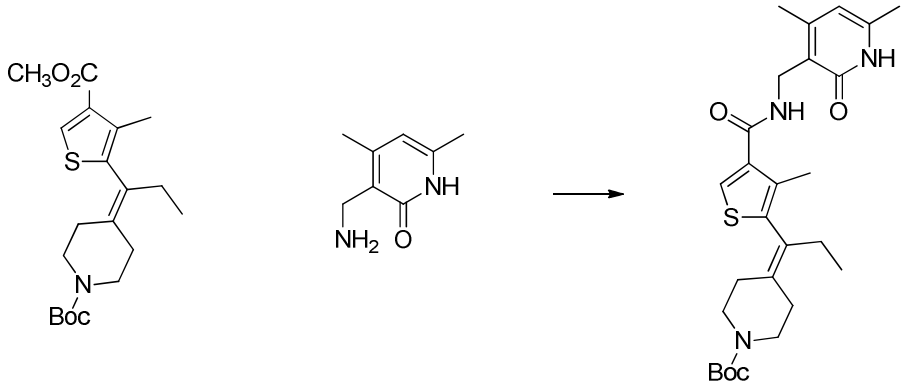
a) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión enfriada (0 ºC) de polvo de zinc (2.1 g, 32.1 mmoles) en THF (30 mL) bajo nitrógeno se agregó lentamente cloruro de titanio (IV) (1.7 mL, 15.51 mmoles). La suspensión negra resultante se calentó a reflujo (baño de aceite a 70 °C) durante 2 h. La reacción se enjuagó con THF fresco para permitir la agitación. Una solución de 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo (0.5 g, 2.356 mmoles), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 7.53 mmoles) y piridina (2.0 mL, 24.73 mmoles) en THF (5 mL) se agregó y se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se dejó enfriar a TA y se templó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los orgánicos combinados se filtraron a través de una almohadilla de Celite®, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El clorhidrato de amina cruda se absorbió en DCM (30.0 mL) y se trató con TEA (0.4 mL, 2.87 mmoles) y Boc_2O (0.638 mL, 2.75 mmoles). La reacción se mantuvo durante 1 h, tiempo en el cual se purificó por

cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 5 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.36 g, 0.949 mmoles, rendimiento al 40.3%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.44 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.35 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.95 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 280.0, $[M+H]^+$ -isobutileno 324.1, $M+N^+$ 402.1.

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

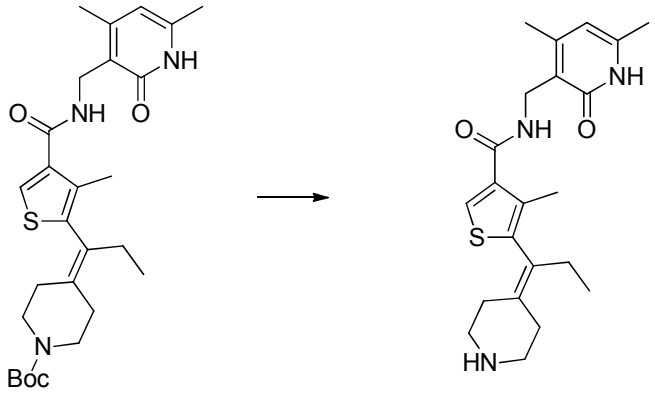


A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.922 mmoles) en MeOH (15 mL) se agregó 1 N NaOH (3.0 mL, 3.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró bajo vacío para remover el MeOH y se acidificó con 1 N HCl (3.0 mL). La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco.

Al residuo anterior se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (190 mg, 1.007 mmoles), HOAt (126 mg, 0.922 mmoles), DCM (DCM) (20 mL) y NMM (111 µL, 1.010 mmoles). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se la agregó base libre de EDC (160 mg, 1.031 mmoles). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con 10% de MeOH/H_2O frío, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0.761 mmoles, rendimiento al 82%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 8.01 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.36 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.28 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.39

(s, 9H), 0.87 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 500.2.

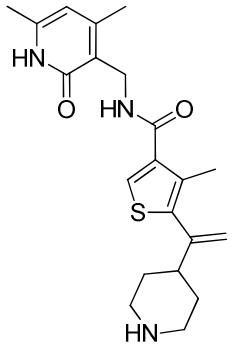
c) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida



A una solución de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.35 g, 0.700 mmoles) en MeOH (2 mL) se agregó con agitación 4 N HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 60.0 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se basificó con 1 N Na_2CO_3 (2 mL) y se volvieron a evaporar hasta sequedad. El sólido restante se trituró con 20% de MeOH en DCM (30 mL), se filtró, y se enjuagó con 20% de MeOH fresco en DCM (20 mL). El filtrado se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 20 a 70% (5% de NH_4OH / MeOH) en DCM. El residuo purificado se trituró con (1:1) Et_2O en éter de petróleo para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida (245 mg, 0.613 mmoles, rendimiento al 88%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.74 (br. s., 2H), 2.59 (br. s., 2H), 2.33 - 2.21 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 400.1.

EJEMPLO 49

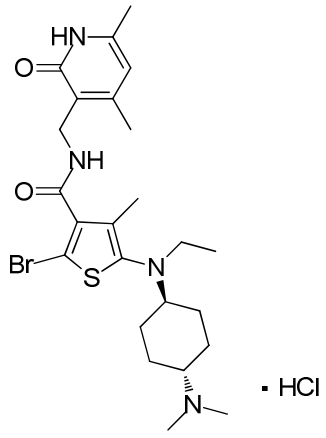
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida



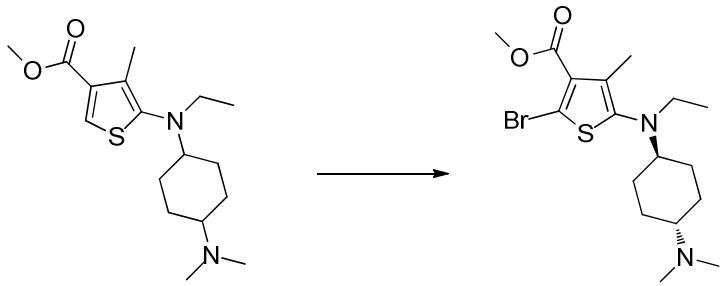
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 33, se preparó *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil tiofen-3-carboxamida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 - 1.33 (m, 1 H) 1.48 (s, 1 H) 1.68 (d, *J*=13.39 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 s, 3 H) 2.4-2.5 (m,1 H) 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 3.02-3.05 (m, 2 H) 4.11 - 4.30 (m, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 5.29 (s, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 5.8 (s,1H) 7.7 (s, 1 H) 8.0 (m, 1 H) 12.5 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 386.1.

EJEMPLO 50

Clorhidrato de 2-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

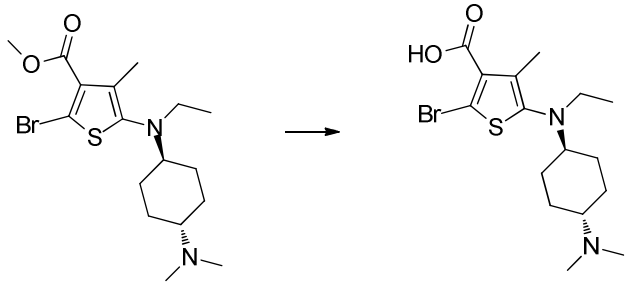


a) 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Una solución de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.21 g, 16.06 mmoles) en DMF (32 mL) se trató con NBS (4.00 g, 22.48 mmoles) y se agitó bajo argón a TA durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y solución saturada de Na_2CO_3 (pH 9, 1 mL). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los orgánicos se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 24 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-15%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir 2-bromo-5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (3.83 g) como una mezcla de isómeros de ciclohexilo cis- y trans. La mezcla entonces se separó por HPLC (Chiralpak AD-H, 5 micras, 50 mm x 250 mm, 97:3:0.1 CH_3CN:alcohol isopropílico: isopropilamina, 100 mL/min) para producir 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de etilo (2.64 g, 6.41 mmoles, rendimiento al 39.9%) como un alquitrán naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3 H) 2.94 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.27 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 4 H) 1.16 - 1.34 (m, 4 H) 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 403, 405.

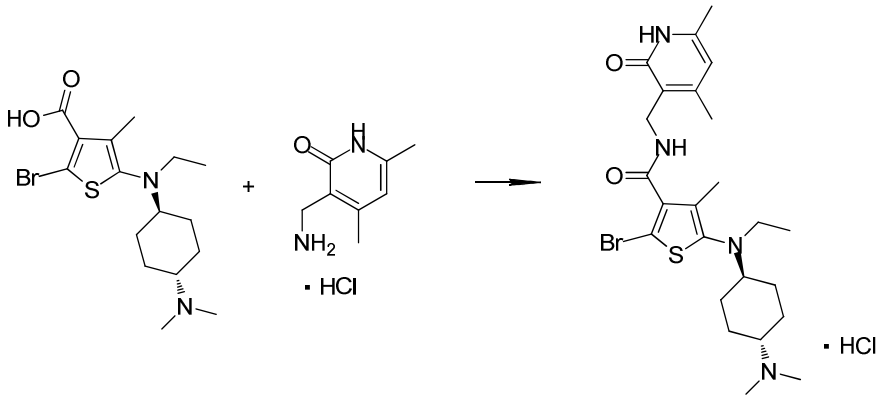
b) Ácido 2-Bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Una solución de 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.150 g, 0.372 mmoles) en MeOH (1.5 mL) y THF (0.300 mL)

se trató con 6 M NaOH (0.310 mL, 1.859 mmoles). La reacción se calentó en un baño con aceite a 45 ºC durante 18 h. La reacción se neutralizó con 5 M HCl (0.372 mL, 1.859 mmoles) y se concentró hasta sequedad. MS(ES) $[M+H]^+$ 389.

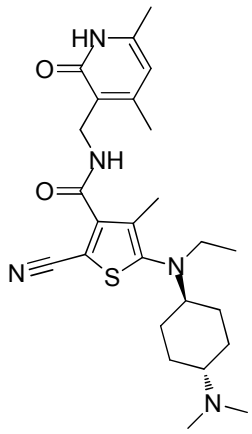
c) Clorhidrato de 2-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



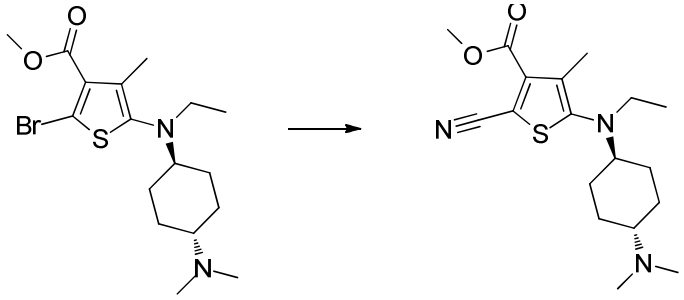
Ácido 2-Bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.145 g, 0.372 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.077 g, 0.410 mmoles), EDC (0.086 g, 0.447 mmoles), y HOAt (0.061 g, 0.447 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (3.5 mL) y NMM (0.164 mL, 1.490 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 18 h bajo argón. La reacción se diluyó con agua (10 mL) dando como resultado una solución homogénea. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100, Varian Polaris C18, gradiente de 5-95% de MeCN en agua con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se trataron con 5 M HCl (1 mL), y se concentraron (co-evaporación con TBME) para producir clorhidrato de 2-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.178 g, 0.302 mmoles, rendimiento al 81 %) como un sólido naranja claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.33 - 10.47 (m, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.26 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.89 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.62 - 2.65 (m, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 2 H) 1.38 - 1.52 (m, 2 H) 1.18 - 1.33 (m, 2 H) 0.90 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 523, 525.

EJEMPLO 51

2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

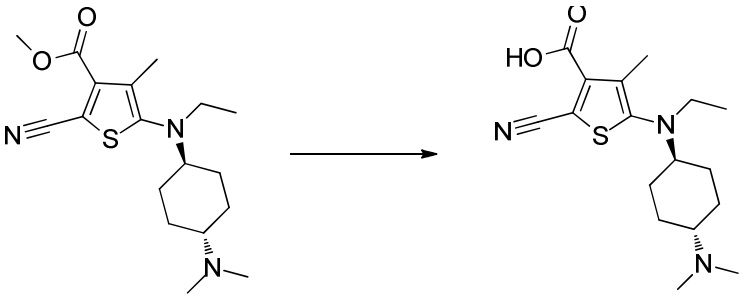


a) 2-ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



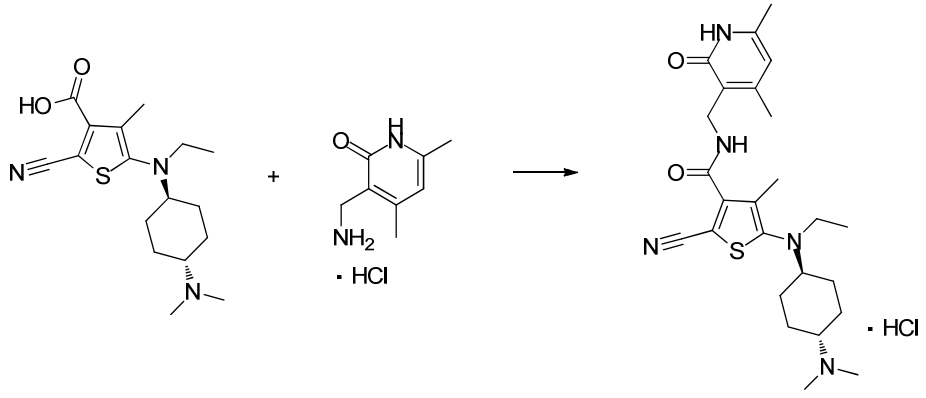
Una solución de 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.240 g, 0.595 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con cianuro de cobre (I) (0.064 g, 0.714 mmoles). La mezcla tostada resultante se calentó a 130 ºC bajo argón durante 15 min, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se diluyó con agua (8 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante 15 min y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y heptanos para producir 2-ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo crudo (0.167 g, 0.430 mmoles, rendimiento al 72.3%) como un sólido verde pálido. MS(ES) $[M+H]^+$ 350.

b) Ácido 2-Ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Una solución de 2-ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.067 g, 0.192 mmoles) en MeOH (1.5 mL) y THF (0.300 mL) se trató con 6 M NaOH (0.160 mL, 0.959 mmoles). La reacción se calentó en un baño con aceite a 45 ºC durante 18 h. La reacción se concentró en alúmina neutra y se purificó en ISCO® Combiflash Rf en 24 g de alúmina básica utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-10%). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para dar un residuo gris. MS(ES) $[M+H]^+$ 336.

c) Clorhidrato de 2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

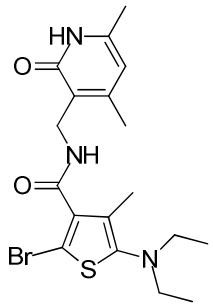


2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.034 g, 0.064 mmoles, rendimiento al 34.0 %) se obtuvo como su sal clorhidrato (sólido naranja) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50c. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br. s., 1 H) 8.52 - 8.61 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.29 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.98 - 3.13 (m, 3 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 2.65

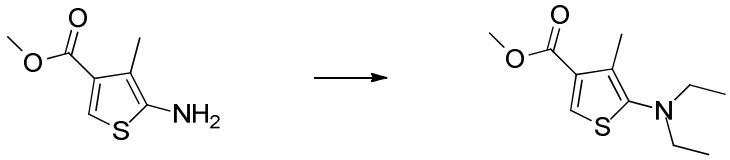
(d, *J*=5.05 Hz, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.97 - 2.08 (m, 5 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.29 - 1.58 (m, 4 H) 0.91 - 0.98 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.

EJEMPLO 52

2-Bromo-5-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

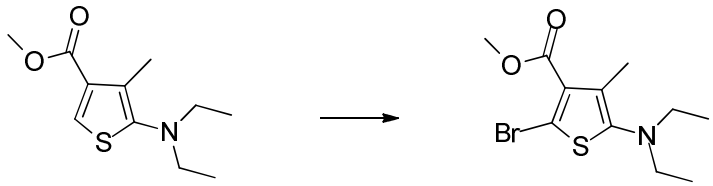


a) 5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



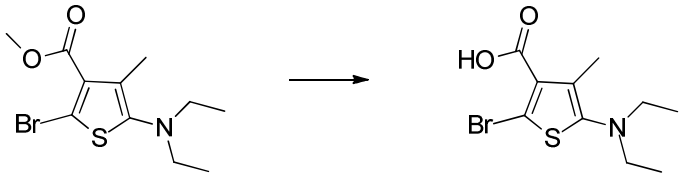
[Nota: este procedimiento detalla el aislamiento de un producto secundario menor de la reacción] A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.322 g, 1.881 mmoles) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (0.33 mL, 2.243 mmoles) en DCE (15 mL) bajo argón se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1.196 g, 5.64 mmoles), seguido por AcOH (0.32 mL, 5.59 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente durante 4.5 h ($NaBH(OAc)_3$ adicional (0.399 g, 1.881 mmoles) se agregó después de 3 h). Luego se agregó acetaldehído (0.159 mL, 2.82 mmoles). Después de 15 min de agitación, la mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y agua (10 mL). El pH se ajustó a 7.5 con $NaHCO_3$ saturado y la solución bifásica se agitó a TA durante 3 días. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-10%). La fracción que contiene el producto secundario menor se combinó y se concentró para producir 5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.054 g, 0.226 mmoles, rendimiento al 12%) como un aceite rojo claro. MS(ES) $[M+H]^+$ 228.

b) 2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



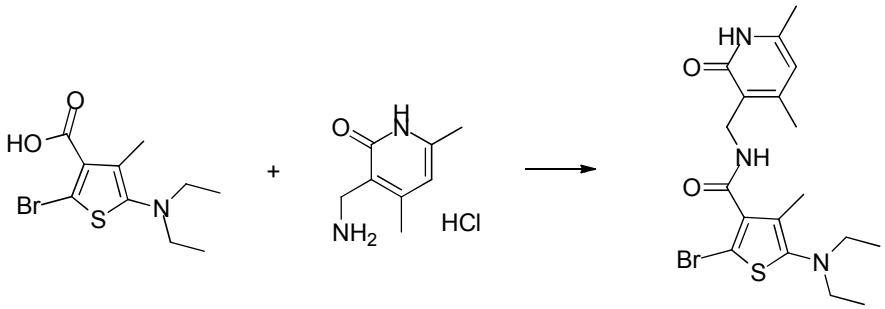
2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.056 g, 0.174 mmoles, rendimiento al 73.1 %) se obtuvo como un alquitrán obscuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50a y se utilizó sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 3 H) 2.92 (q, J=7.16 Hz, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 1.03 (t, J=7.20 Hz, 6 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348, 350.

c) Ácido 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.052 g, 0.169 mmoles, rendimiento al 94 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 292, 294.

d) 2-Bromo-5-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

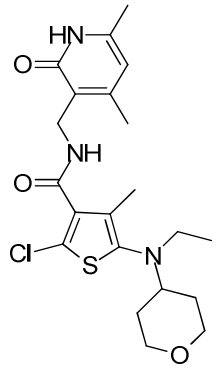


Ácido 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.050 g, 0.171 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.036 g, 0.188 mmoles), EDC (0.039 g, 0.205 mmoles), y HOAt (0.028 g, 0.205 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (2 mL) y NMM (0.075 mL, 0.684 mmoles). La reacción se agitó a TA bajo argón durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (15 mL). Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua para producir 2-bromo-

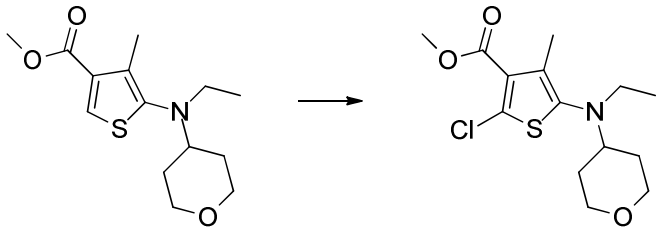
5-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.019 g, 0.042 mmoles, rendimiento al 24.74 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1 H) 8.13 - 8.33 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.84 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 2.19 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 0.95 (t, J=7.07 Hz, 6 H) MS(ES) $[M+H]^+$ 426, 428.

EJEMPLO 53

2-Cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



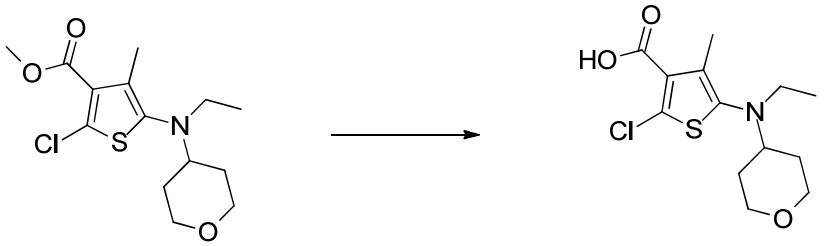
a) 2-cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Una solución de 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.217 g, 0.766 mmoles) en DMF (2 mL) se trató con NCS (0.143 g, 1.072 mmoles) y se agitó a TA bajo argón. Ocurrió una reacción mínima, así la mezcla se calentó a 95 ºC durante 10 min, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA, se diluyó con 20 mL de agua, y se trató con 1 mL de solución saturada de Na_2CO_3. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los orgánicos se concentraron en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de EtOAc en heptanos (0-30%) para producir 2-cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.163 g, 0.472 mmoles, rendimiento al 61.6 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 - 4.04 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.31 - 3.43 (m, 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.74 - 1.83 (m, 2 H) 1.53 - 1.68 (m, 2 H)

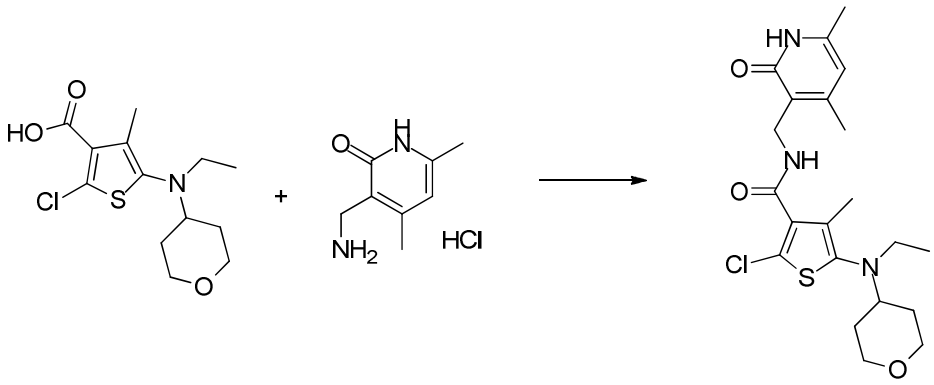
1.00 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 318.

b) Ácido 2-Cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-Cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.156 g, 0.488 mmoles, rendimiento al 95 %) se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 304.

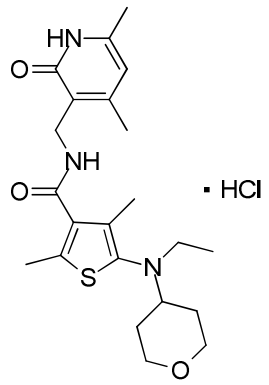
c) 2-Cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



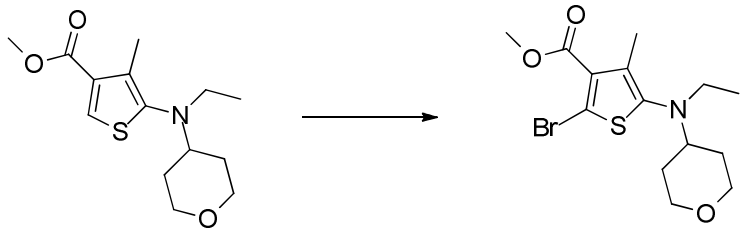
Ácido 2-Cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.152 g, 0.500 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.104 g, 0.550 mmoles), EDC (0.115 g, 0.600 mmoles), y HOAt (0.082 g, 0.600 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (5 mL) y NMM (0.220 mL, 2.001 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 18 h bajo argón. La reacción se diluyó con 25 mL de agua, se agitó durante 15 min, y se filtró para producir 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.099 g, 0.215 mmoles, rendimiento al 42.9 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (br. s., 1 H) 8.29 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 2.83 - 2.97 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 1.63 - 1.75 (m, 2 H) 1.31 - 1.47 (m, 2 H) 0.90 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 438.

EJEMPLO 54

Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida

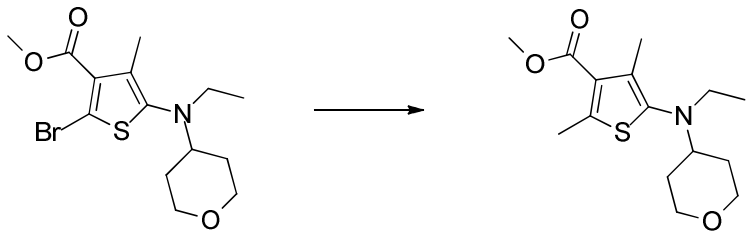


a) 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



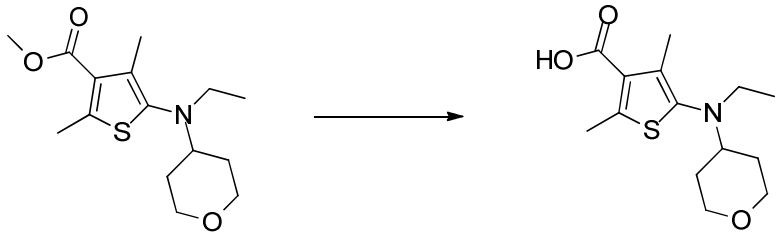
Una solución de 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.307 g, 1.083 mmoles) en DMF (2 mL) se trató con NBS (0.270 g, 1.517 mmoles) y se agitó bajo argón a TA. Después de 15 min, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y Na_2CO_3 saturado (1 mL, pH 9). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los orgánicos se lavaron con agua (50 mL), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a un alquitrán verdoso. El material se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de heptano: EtOAc (0-30%) para producir 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.258 g, 0.691 mmoles, rendimiento al 63.8 %) como un alquitrán naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 - 3.88 (m, 5 H) 3.27 (m, J=11.70, 11.70, 1.90 Hz, 2 H) 2.88 - 2.98 (m, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.70 (m, J=12.40, 1.80 Hz, 2 H) 1.38 (m, J=12.00, 12.00, 12.00, 4.50 Hz, 2 H) 0.90 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 362, 364.

b) 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxilato de metilo



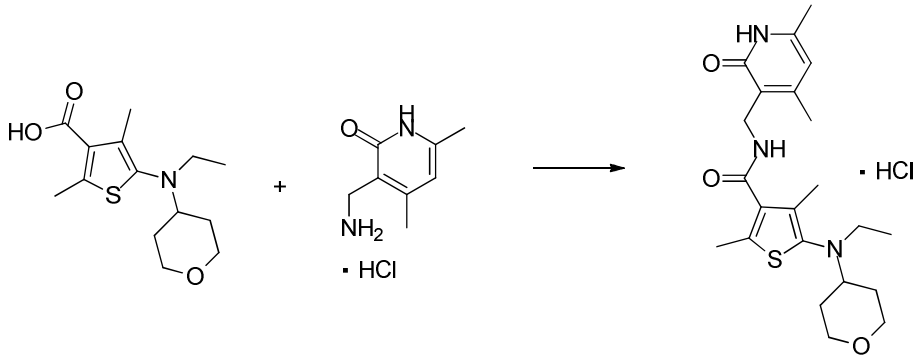
2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.258 g, 0.712 mmoles), Cs_2CO_3 (0.464 g, 1.424 mmoles) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.058 g, 0.071 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1.667 mL) se trató con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.149 mL, 1.068 mmoles). El frasco de reacción se enjuagó con argón, se selló, y se calentó a 85 ºC durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a TA y la fase orgánica se concentró en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de EtOAc en heptanos (0-20%) para producir 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.122 g, 0.345 mmoles, rendimiento al 48.4 %) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (dd, *J*=12.00, 1.89 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J*=11.75, 1.77 Hz, 2 H) 2.83 - 3.06 (m, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.78 (dd, *J*=12.63, 1.77 Hz, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 0.91 - 1.04 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 298.

c) Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxílico



Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxílico (0.116 g, 0.344 mmoles, rendimiento al 84 %) se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 284.

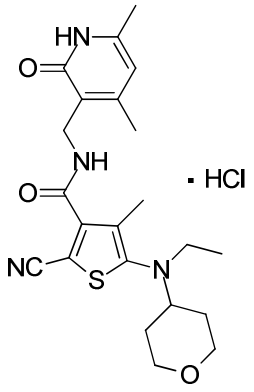
d) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida



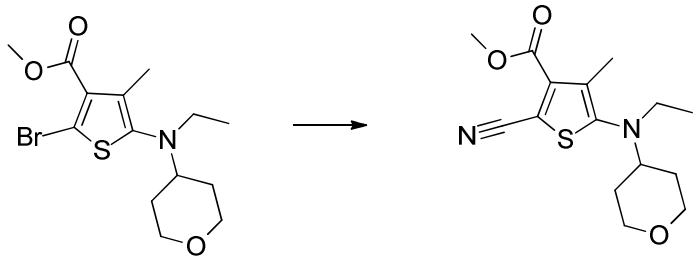
Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxílico (0.116 g, 0.409 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.085 g, 0.450 mmoles), EDC (0.094 g, 0.491 mmoles), y HOAt (0.067 g, 0.491 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (3 mL) y NMM (0.180 mL, 1.637 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 2 h bajo argón. La reacción se concentró a un alquitrán espeso en un evaporador giratorio (temperatura del baño 60 ºC). El material se concentró en sílice y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-15%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar un alquitrán pegajoso claro. El residuo se disolvió en 3 mL 50/50 de MeOH/agua con 2 gotas de TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (Gilson®, Sunfire C18 OBD columna 5 uM, gradiente de 5-55% de MeCN en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones del producto se combinaron, se trataron con 5M HCl (1 mL), y se concentraron para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida (0.124 g, 0.259 mmoles, rendimiento al 63.4 %) como su sal clorhidrato (sólido vítreo claro que se secó a una espuma blanca bajo hi-vac). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1 H) 8.02 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.25 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.75, 2.40 Hz, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 2 H) 2.87 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 1.69 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 1.30 - 1.48 (m, 2 H) 0.88 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 418.

EJEMPLO 55

Clorhidrato de 2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

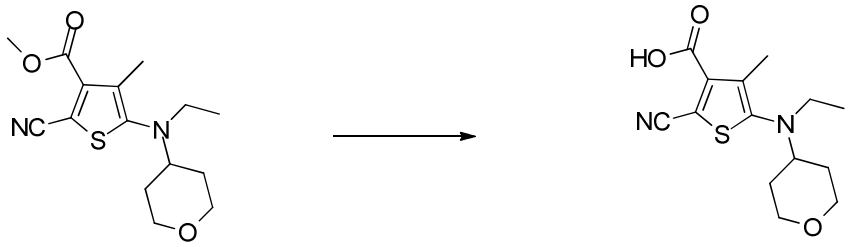


a) 2-ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



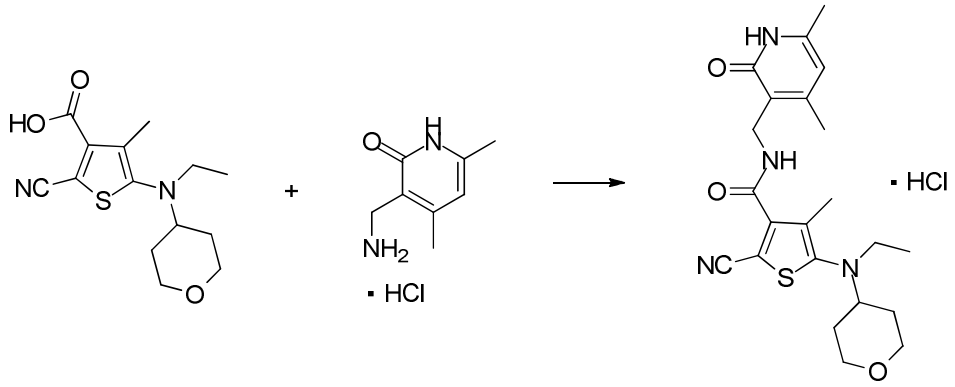
Una solución de 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.276 g, 0.762 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con cianuro de cobre (I) (0.082 g, 0.914 mmoles). La mezcla tostada resultante se calentó bajo argón a 130 ºC durante 30 min, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 24 g de sílice utilizando un gradiente de heptano: EtOAc (0-5%) para producir 2-ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.045 g, 0.131 mmoles, rendimiento al 17.24 %) como un aceite rojo crudo. MS(ES) $[M+H]^+$ 309.

b) Ácido 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.043 g, 0.139 mmoles, rendimiento al 95 %) se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 295.

c) Clorhidrato de 2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

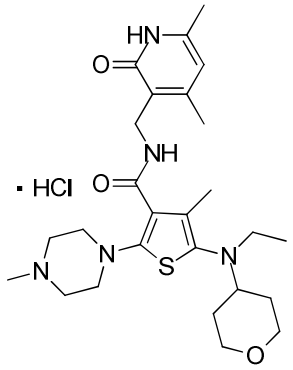


Ácido 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.041 g, 0.139 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.029 g, 0.153 mmoles), EDC (0.032 g, 0.167 mmoles), y HOAt (0.023 g, 0.167 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (1.5 mL) y NMM (0.061 mL, 0.557 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 1 h bajo argón. La reacción se diluyó con agua (8 mL) y se agitó durante 5 min. La mezcla heterogénea resultante se concentró en Isolute® HM-N. El material se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 30 g de C18aq GOLD utilizando un gradiente de 0-100% de MeOH en agua con 0.1% de ácido fórmico. La fracción del producto se trató con 5 M HCl (1 mL) y se concentró a un sólido vítreo amarillo. La evaporación de MeOH produjo 2-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.039 g, 0.080 mmoles, rendimiento al 57.2 %) como su sal clorhidrato (sólido amarillo claro). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1 H) 8.57 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.29 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.85 (dd, J=11.24, 3.41 Hz, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 2.97 - 3.13 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 1.68

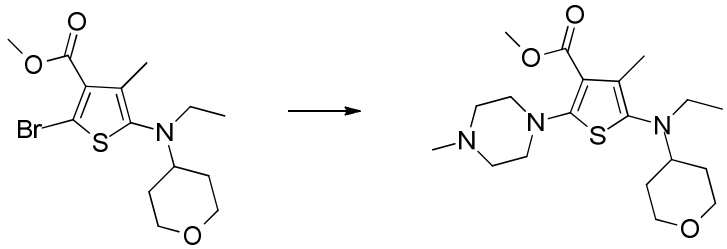
(d, *J*=10.36 Hz, 2 H) 1.50 (qd, *J*=12.00, 4.42 Hz, 2 H) 0.94 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 429.

EJEMPLO 56

Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida



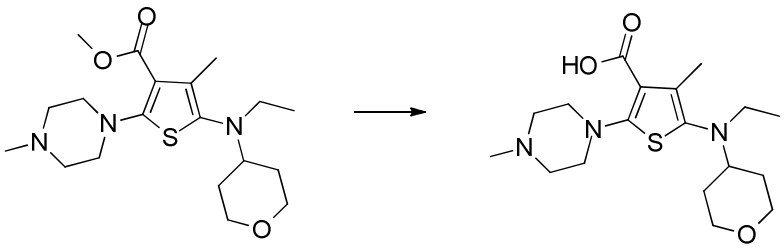
a) 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.169 g, 0.466 mmoles), 1-metilpiperazina (0.078 mL, 0.700 mmoles) y Cs_2CO_3 (0.228 g, 0.700 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificaron con argón burbujeante durante 10 min. $Pd_2(dba)_3$ (0.043 g, 0.047 mmoles) y Xantphos (0.040 g, 0.070 mmoles) se agregaron. El frasco de reacción se selló y se calentó durante la noche a 110 ºC. La reacción se dejó enfriar a TA, se concentró en Isolute® HM-N y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-60%). La fracción del producto se concentró para producir 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (0.039 g, 0.097 mmoles, rendimiento al 20.82 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 3.94 (dd, *J*=11.87, 2.27 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 8 H) 2.90 - 3.02 (m, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 1.79 (dd, *J*=12.76, 1.64 Hz, 2 H) 1.52 (qd, *J*=12.00, 4.42 Hz, 2 H) 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$

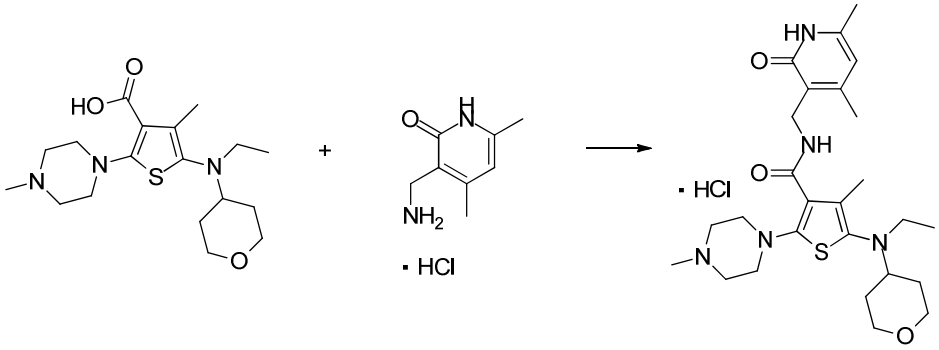
382.

b) Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxílico



Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxílico (0.037 g, 0.096 mmoles, rendimiento al 94 %) se obtuvo como un sólido amarillo siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 368.

c) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida

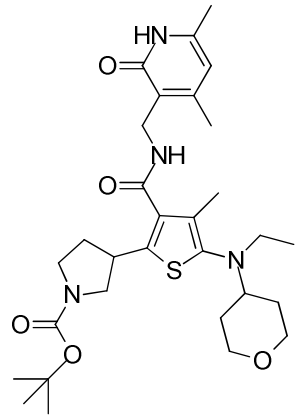


Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxílico (0.037 g, 0.101 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.021 g, 0.111 mmoles), EDC (0.023 g, 0.121 mmoles), y HOAt (0.016 g, 0.121 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (1.5 mL) y NMM (0.044 mL, 0.403 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 2 h bajo argón. La mezcla se diluyó con agua (1.5 mL) y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 30 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-60%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a un sólido vítreo rosa claro. El material se volvió a purificar por RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100 Varian Polaris C18, gradiente de 10-90% de MeCN en agua con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se trataron con 1M HCl (1 mL), y se concentraron para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-

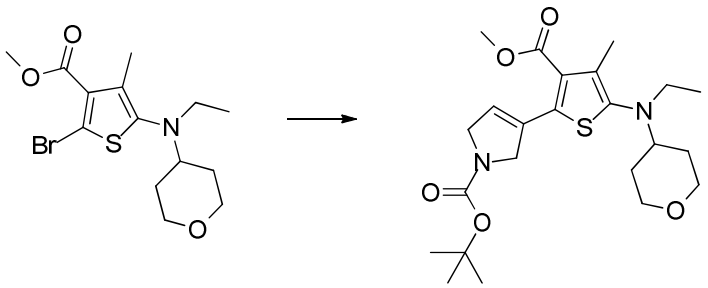
metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida (0.009 g, 0.016 mmoles, rendimiento al 16.28 %) como su sal clorhidrato (sólido vítreo claro). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.14 (s, 1 H) 4.47 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.93 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 3 H) 3.03 (t, J=4.55 Hz, 4 H) 2.85 - 2.99 (m, 6 H) 2.60 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 1.78 (d, J=12.38 Hz, 2 H) 1.41 - 1.64 (m, 2 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 502.

EJEMPLO 57

3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



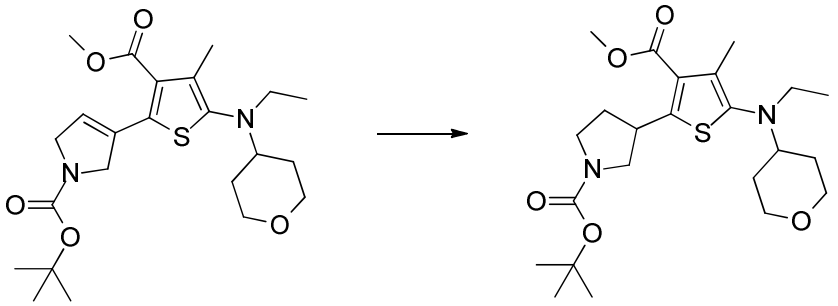
a) 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.191 g, 0.527 mmoles), Cs_2CO_3 (0.344 g, 1.054 mmoles) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.043 g, 0.053 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1.333 mL) se trataron con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.191 mL, 0.580 mmoles). El frasco de reacción se enjuagó con argón, se selló, y se calentó a 85 ºC durante 60 min. La reacción se dejó enfriar a TA. El material se concentró en Isolute® HM-N y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de

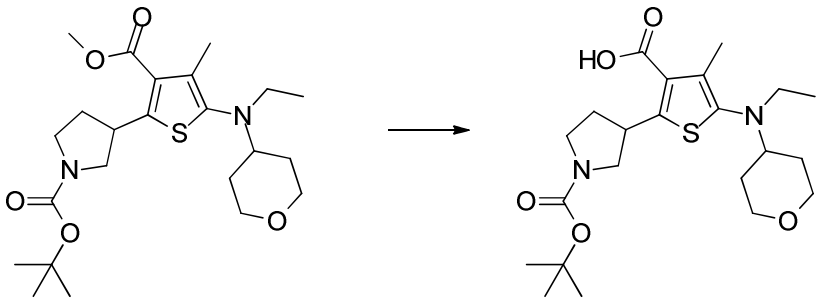
ácido fórmico (0-100%). La fracción del producto se concentró para producir 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.195 g, 0.411 mmoles, rendimiento al 78 %) como un aceite naranja claro. MS(ES) $[M+H]^+$ 451.

b) 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.150 g, 0.333 mmoles) en MeOH (7.5 mL) a TA se redujo durante la noche bajo una atmósfera de H_2 sin hidróxido de paladio catalítico al 20% en carbono (tipo Degussa) (0.023 g, 0.033 mmoles). La siguiente mañana, el material se concentró en Isolute® HM-N y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-100%). Las fracciones del producto se concentraron para producir 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.115 g, 0.229 mmoles, rendimiento al 68.7 %) como un aceite amarillo claro. MS(ES) $[M+H]^+$ 453.

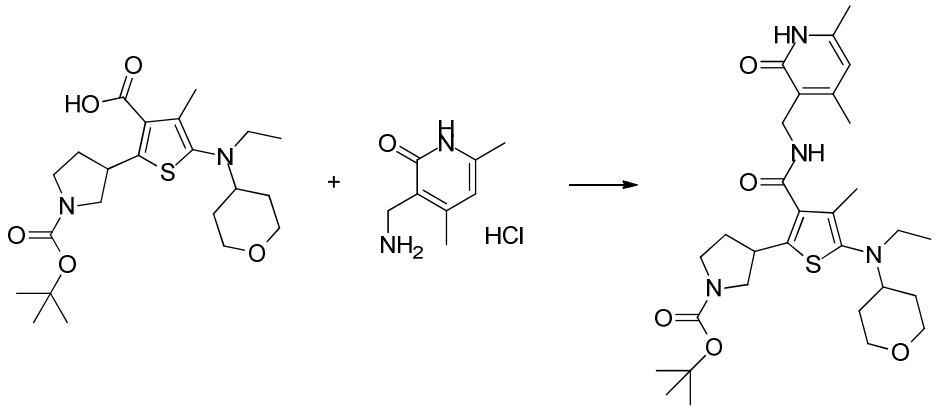
c) Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-(1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-

il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.111 g, 0.240 mmoles, rendimiento al 95 %) se obtuvo como un sólido amarillo siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 439.

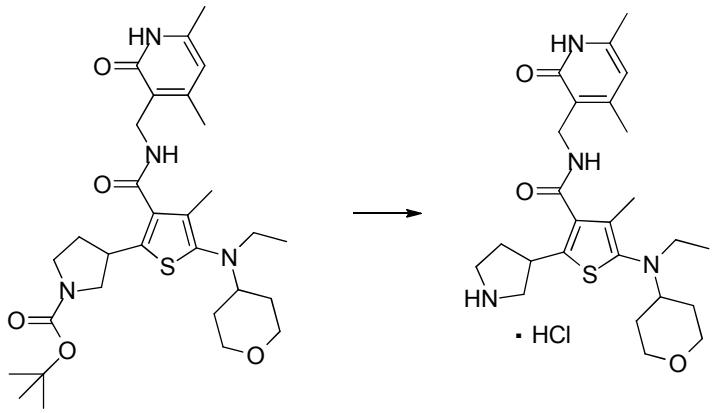
d) 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.111 g, 0.253 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.053 g, 0.278 mmoles), EDC (0.058 g, 0.304 mmoles), y HOAt (0.041 g, 0.304 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (3 mL) y NMM (0.111 mL, 1.012 mmoles). La reacción se agitó a TA durante la noche bajo argón. La mezcla se diluyó con 10 mL de agua y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-35%). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron, y se volvieron a concentrar de MeOH para producir 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidini-1-carboxilato de terc-butilo (0.073 g, 0.121 mmoles, rendimiento al 47.8 %) como una espuma amarilla clara. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1 H) 8.10 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.23 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.83 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.53 - 3.61 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 3 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.10 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.74 - 1.86 (m, 1 H) 1.68 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 1.32 - 1.47 (m, 11 H) 0.88 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 573.

EJEMPLO 58

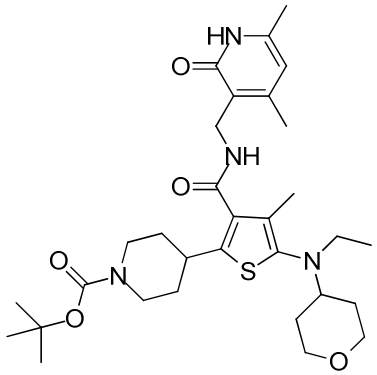
Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida



Una solución de 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.063 g, 0.110 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se trató con 4 M HCl en dioxanos (0.1 mL, 0.400 mmoles) y se agitó a TA. Después de 3 días, la reacción se concentró para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida (0.051 g, 0.095 mmoles, rendimiento al 87 %) como su sal clorhidrato (sólido blanquecino). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 6.60 (s, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 3.89 - 4.04 (m, 3 H) 3.75 (dd, *J*=11.49, 8.21 Hz, 1 H) 3.56 (ddd, *J*=11.62, 8.59, 2.78 Hz, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 3 H) 3.01 - 3.19 (m, 4 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 1.99 - 2.18 (m, 4 H) 1.82 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 2 H) 0.98 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.

EJEMPLO 59

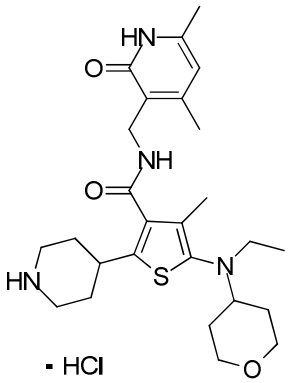
4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.360 g, 0.583 mmoles, rendimiento al 64.5 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 57 y se aisló como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1 H) 8.00 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.22 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.96 (d, J=10.36 Hz, 2 H) 3.83 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 3.25 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.79 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 1.67 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 1.35 - 1.47 (m, 12 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) 0.87 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 587.

EJEMPLO 60

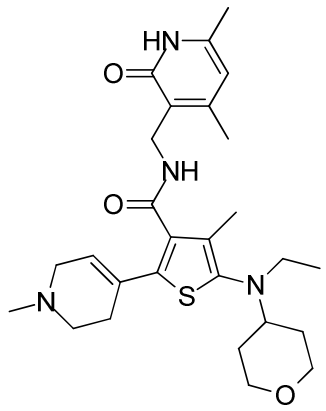
Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida



N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida (0.177 g, 0.346 mmoles, rendimiento al 60.5 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 58 y se aisló como una espuma rosa claro. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.12 (s, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.92 (dd, J=12.00, 2.40 Hz, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 3 H) 3.07 (td, J=13.07, 2.91 Hz, 2 H) 2.92 - 3.02 (m, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.14 (d, J=13.89 Hz, 2 H) 2.03 (s, 3 H) 1.73 - 1.94 (m, 4 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 487.

EJEMPLO 61

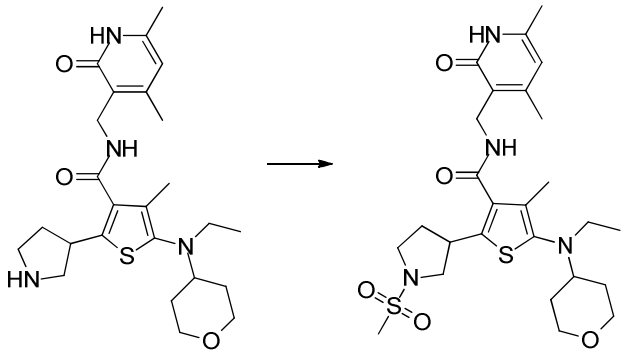
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida



N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida (0.104 g, 0.198 mmoles, rendimiento al 47.8 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 57 y se aisló como una espuma amarilla clara. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1 H) 8.04 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 5.81 (m, J=3.50, 3.50 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.25 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 2.82 - 2.98 (m, 5 H) 2.38 - 2.45 (m, 2 H) 2.30 (br. s., 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.69 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 1.41 (qd, J=12.04, 4.29 Hz, 2 H) 0.89 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 499.

EJEMPLO 62

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida

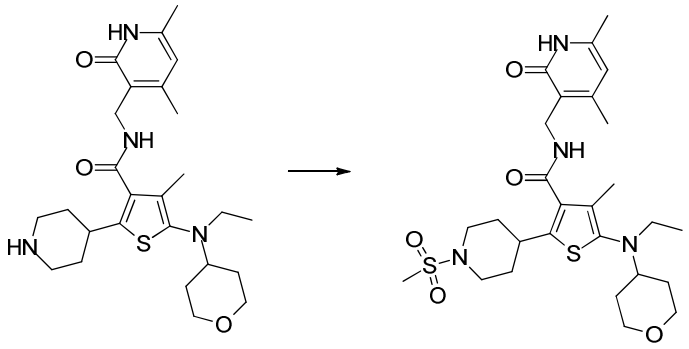


Una suspensión de clorhidrato de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida (0.051

g, 0.100 mmoles) en $CHCl_3$ (2 mL) set trató con TEA (60 µL, 0.430 mmoles). Después de 1 minuto de agitación, la solución tostada homogénea se trató con cloruro de metansulfonilo (9 µL, 0.115 mmoles) y se mantuvo a TA bajo argón durante 30 min. La solución de reacción se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de heptano: (3/1) EtOAc / EtOH p/ 1% de NH_4OH). La fracción del producto se concentró para producir un aceite claro. La trituración con MeOH produjo N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida (0.032 g, 0.055 mmoles, rendimiento al 55.1 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.11 (s, 1 H) 4.45 (d, *J*=2.53 Hz, 2 H) 3.93 (dd, *J*=12.00, 2.15 Hz, 2 H) 3.80 (tt, *J*=9.66, 7.14 Hz, 1 H) 3.59 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (ddd, *J*=9.92, 8.27, 2.78 Hz, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 3 H) 3.16 (t, *J*=9.47 Hz, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.33 (dtd, *J*=12.60, 6.52, 6.52, 2.91 Hz, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.97 - 2.02 (m, 1 H) 1.79 (dt, *J*=12.76, 1.96 Hz, 2 H) 1.47 - 1.61 (m, 2 H) 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 551.

EJEMPLO 63

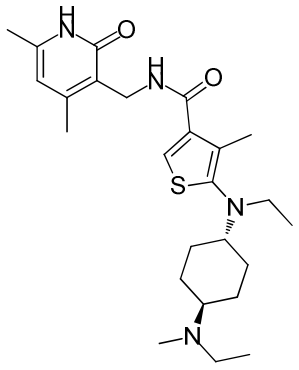
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida



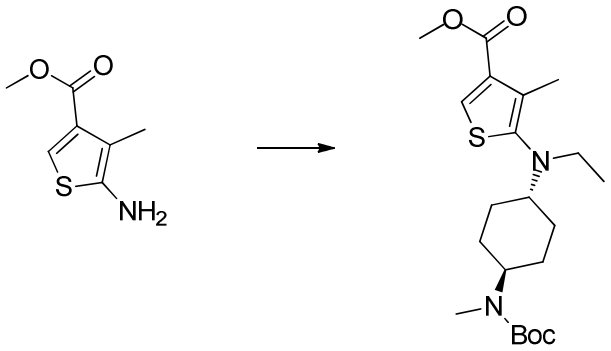
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida (0.026 g, 0.044 mmoles, rendimiento al 42.6 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 62 y se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.11 (s, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.93 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 3.75 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.92 - 2.99 (m, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 5 H) 1.78 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 1.45 - 1.71 (m, 4 H) 0.94 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 565.

EJEMPLO 64

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



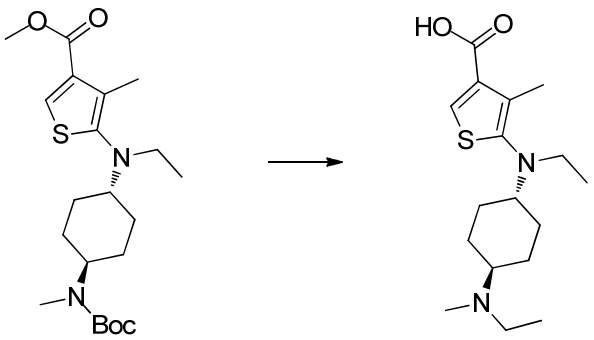
a) 5-((4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0.934 mmoles), metil(4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (255 mg, 1.121 mmoles) y AcOH (0.053 mL, 0.934 mmoles) en DCE (6 mL) se agitó durante 30 min a TA. $NaBH(OAc)_3$ (792 mg, 3.74 mmoles) se agregó y la solución se agitó durante 1 h. Acetaldehído (0.079 mL, 1.402 mmoles) se agregó y la solución se agitó durante 1 h. La reacción se templó con agua (5 mL) y 1 M Na_2CO_3 (5 mL). La mezcla se diluyó con DCM saturado (40 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtAOc:hexano) para dar 5-((4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil) (etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (203 mg, 0.470 mmoles, rendimiento al 50.3 %) como aceite incoloro (mezcla 7:3 de isómero cis- y trans). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J*=16.42 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 2.87-3.05 (m, 2H), 2.63-2.83 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.00 (d, *J*=7.58 Hz, 2H), 1.57-1.86 (m, 3H), 1.43-1.51 (m, 11H), 0.86-1.05

(m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 411.2.

b) Ácido 5-(Etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico

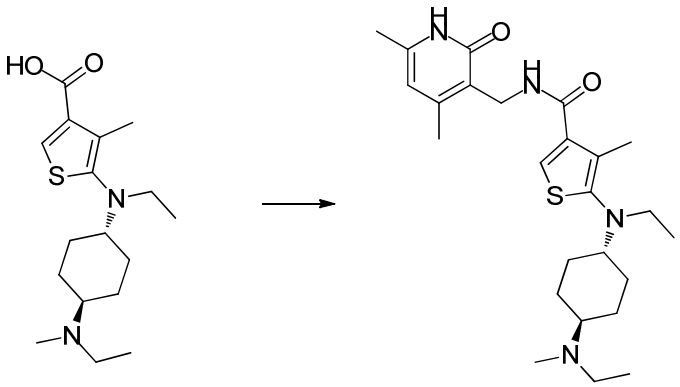


A una solución de 5-((4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (203 mg, 0.494 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó TFA (2.5 mL). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y 1 M Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó.

A una solución del residuo en acetona (7.5 mL) se agregó carbonato de potasio (205 mg, 1.483 mmoles) y yodoetano (0.034 mL, 0.544 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a TA, tiempo en el cual se filtró y se evaporó.

A una solución del residuo en MeOH (10 mL) se agregó 5 M NaOH (0.494 mL, 2.472 mmoles). La reacción se calentó a 45 ºC durante 24 h, tiempo en el cual se agregó 6 M HCl (0.5 mL). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (12 a 25 % de AcCN:H_2O con 0.1 % de modificador de ácido fórmico) para dar ácido 5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (80 mg, 0.231 mmoles, rendimiento al 46.7 %) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00-2.21 (m, 4H), 1.61 (dq, *J*=2.53, 12.38 Hz, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.34 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.2.

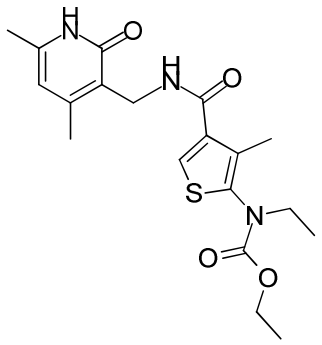
c) N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



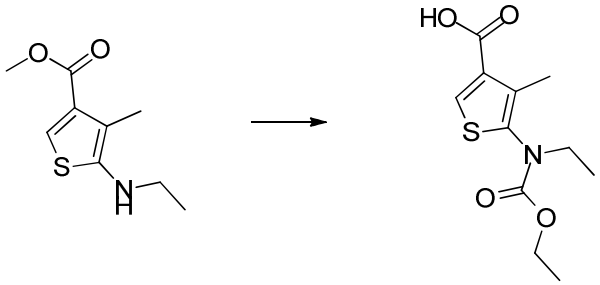
A una suspensión de ácido 5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (80 mg, 0.247 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó EDC (56.7 mg, 0.296 mmoles), seguido por HOAt (40.3 mg, 0.296 mmoles) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (55.8 mg, 0.296 mmoles). Después de 5 minutos, se agregó NMM (0.108 mL, 0.986 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se agregó agua (1 mL) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (5 a 30 % de AcCN:agua con 0.1 % de ácido fórmico) para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (30 mg, 0.062 mmoles, rendimiento al 25.2 %) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.56 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.11-3.26 (m, 3H), 3.02 (q, *J*=6.91 Hz, 2H), 2.86 (tt, *J*=3.47, 11.56 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.32 (t, *J*=7.33 Hz, 3H), 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3.

EJEMPLO 65

(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo



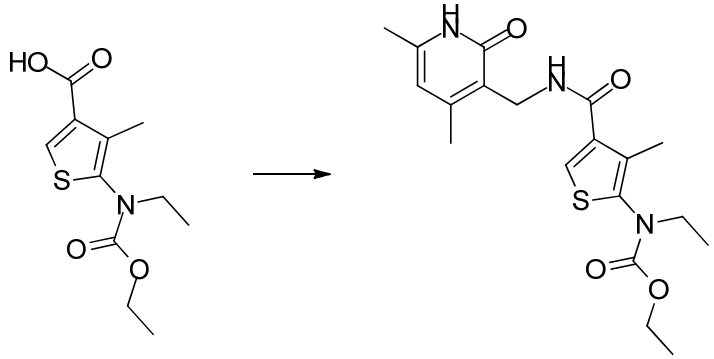
a) Ácido 5-((Etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.502 mmoles) en $CHCl_3$ (10 mL) se agregó cloroformiato de etilo (0.241 mL, 2.509 mmoles). La reacción se mantuvo durante la noche, tiempo en el cual se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtAOc : Hexano).

A una solución del residuo purificado en MeOH (5 mL) se agregó1 M NaOH (2 mL, 2.0 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se neutralizó con 6 M HCl y se evaporó para dar ácido 5-((etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (100 mg, 0.194 mmoles, rendimiento al 38.7 %), contaminado con NaCl (50% en p/p asumido). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.22 (m, 6 H) 2.09 - 2.16 (m, 3 H) 3.55 (q, J=7.07 Hz, 3 H) 4.06 (br. s., 2 H) 8.13 (s, 1 H) 12.69 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 258.0.

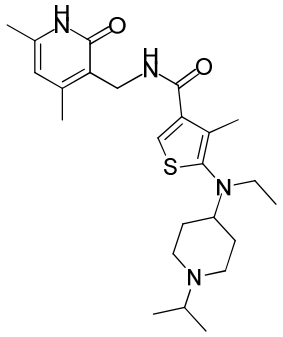
b) (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo



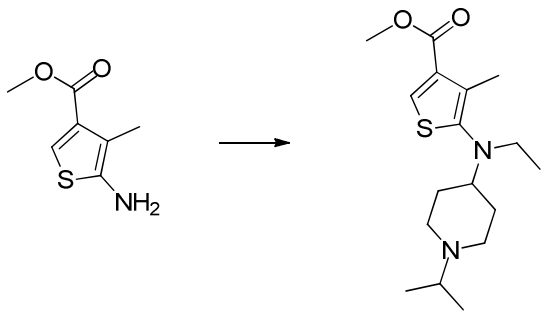
A una suspensión de ácido 5-((Etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (50 mg, 0.194 mmoles) (mezcla con NaCl, 50% en p/p asumido) en DMF (5 mL) se agregó 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (32.5 mg, 0.214 mmoles), EDC (44.7 mg, 0.233 mmoles) y HOAt (31.7 mg, 0.233 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se agregó NMM (0.085 mL, 0.777 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 1 h. Se agregó agua (2 mL) y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (5 a 70 % de AcCN:H_2O con 0.1 % de ácido fórmico) para dar (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo (35 mg, 0.085 mmoles, rendimiento al 43.7 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1.18 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 2.15 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 3.64 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.14 (br. s., 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 392.1.

EJEMPLO 66

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

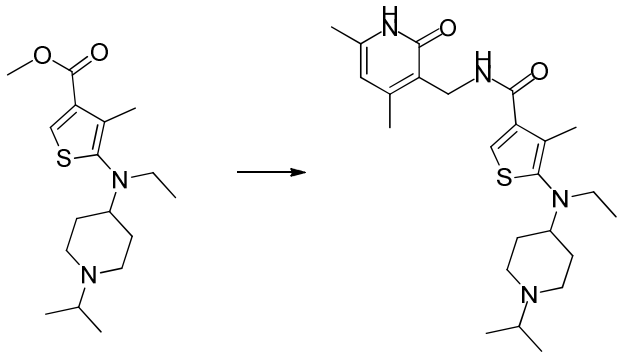


a) 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 64a utilizando 1-isopropilpiperidin-4-ona, 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (rendimiento al 70.2 %) se preparó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98-3.29 (m, 6H), 2.78 (t, *J*=11.62 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (d, *J*=13.14 Hz, 2H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.25 (d, *J*=6.82 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

b) N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



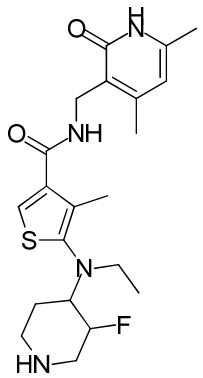
A una solución de 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (280 mg, 0.863 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregó 6 M NaOH (1 mL, 6.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC durante la noche, tiempo en el cual se agregó 6 M HCl (1 mL) y la mezcla se concentró.

A una suspensión del sólido resultante en DMF (5 mL) se agregó 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (144 mg, 0.949 mmoles), EDC (199 mg, 1.035 mmoles) y HOAt (141 mg, 1.035 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se agregó NMM (0.379 mL, 3.45 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (5-40 % de AcCN:H_2O con 0.1 % de ácido fórmico como modificador) para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-

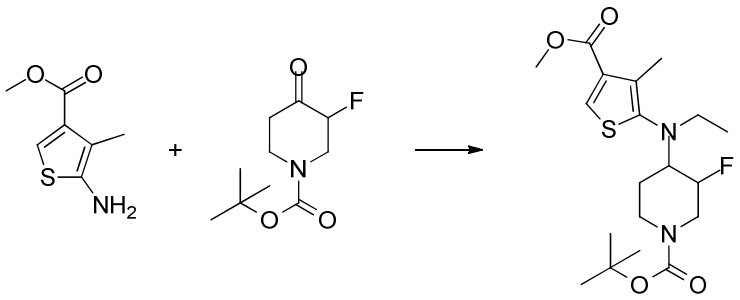
(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (156 mg, 0.305 mmoles, rendimiento al 35.4 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.62 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.40-3.56 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=6.06 Hz, 6H), 2.15 (d, *J*=12.13 Hz, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.34 (d, *J*=6.82 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

EJEMPLO 67

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

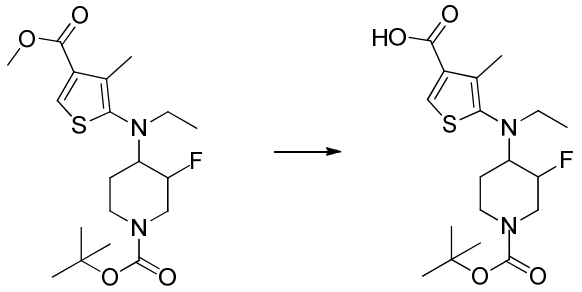


a) 4-(etil(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



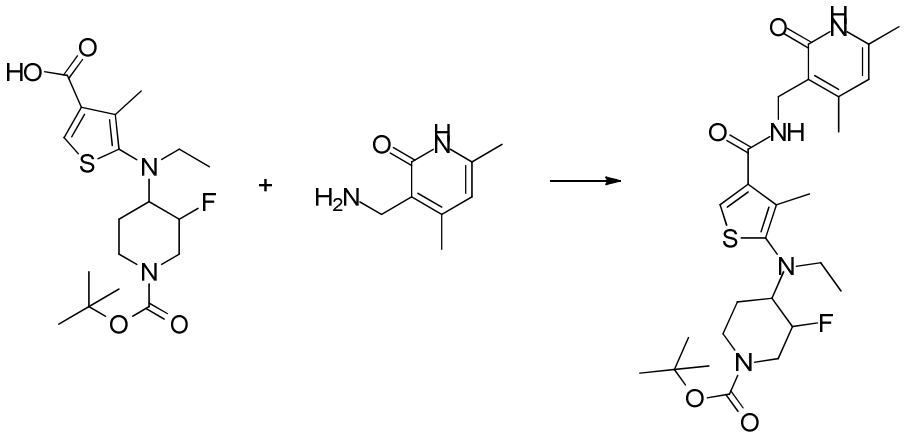
Siguiendo el procedimiento de aminación reductiva general que se describió en el Ejemplo 64a, se preparó 4-(etil(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (728 mg, 51%) como un residuo oleoso. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.11 (s, 1H), 4.59 - 5.03 (m, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 - 3.11 (m, 3H), 2.80 (br. s., 1H), 2.67 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.50 - 1.71 (m, 2H), 1.37 (s, 8H), 0.80 - 0.90 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 401.

b) Ácido 5-((1-(terc-Butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



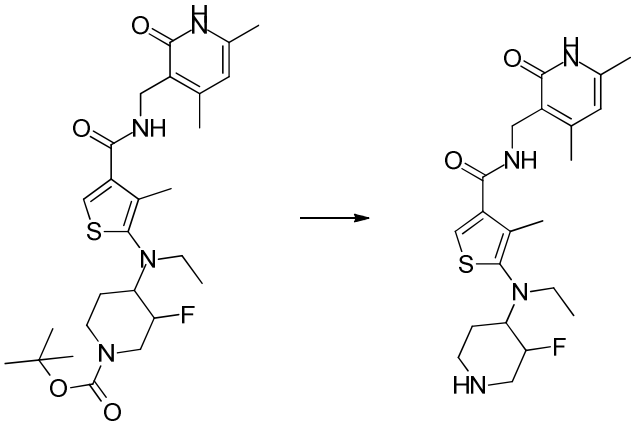
Siguiendo el procedimiento de saponificación general que se describió en el Ejemplo 64a, se preparó ácido 5-((1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (1.3 g). MS(ES) $[M+H]^+$ 387.

c) 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)-3-fluoropiperidini-1-carboxilato de terc-butilo



Siguiendo el procedimiento de acoplamiento general que se describió en el Ejemplo 64c, se preparó 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (848 mg, 92%). ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 11.49 (s, 1H), 7.96 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.22 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 4.00 (br. s., 1H), 2.86 - 3.09 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 9H), 1.56 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.45 (m, 9H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 521.

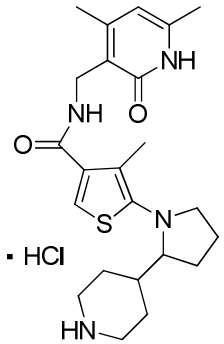
d) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



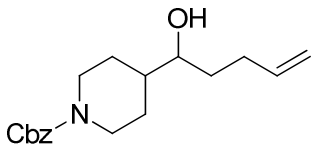
Siguiendo el procedimiento de desprotección Boc general que se describió en la presente y la purificación por cromatografía instantánea (DCM : 90/10/1 DCM/MeOH/NH4OH), se preparó N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (264 mg, 78%). ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 11.49 (br. s., 1H), 7.95 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.22 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.96 - 3.07 (m, 3H), 2.76 - 2.95 (m, 2H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 2.25 - 2.47 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 9H), 1.60 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 1.44 - 1.52 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 421.

EJEMPLO 68

Clorhidrato de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida

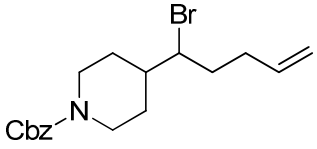


a) 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



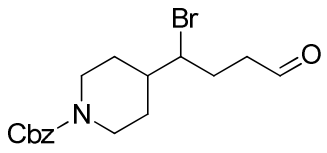
A una solución enfriada (-78 °C) de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.3 g, 9.30 mmoles) en THF (70 mL) se agregó bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio, 0.5M en THF (37.2 mL, 18.60 mmoles) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se reacción se templó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.21 g) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 - 1.89 (m, 9 H), 2.08 - 2.38 (m, 2 H), 2.76 (br. s., 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.93 - 5.21 (m, 5 H), 5.86 (ddt, *J*=17.05, 10.23, 6.69, 6.69 Hz, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 304.1.

b) 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



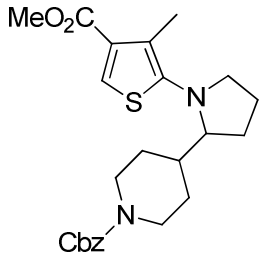
A una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (850 mg, 2.80 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1208 mg, 3.64mmoles) en THF (16 mL) se agregó trifenilfosfina (955 mg, 3.64 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (402 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 - 1.55 (m, 1 H), 1.68 - 2.03 (m, 5 H), 2.21 (dq, *J*=15.16, 7.49 Hz, 1 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.78 (br. s., 2 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 4.98 - 5.23 (m, 4 H), 5.79 (m, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 366.0, 368.0.

c) 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 1.092 mmoles) en acetona (3 mL) y agua (0.667 mL) se agregaron NMO (154 mg, 1.310 mmoles) y tetróxido de osmio y 2.5% en *t*-BuOH (0.055 mL, 4.37 µmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con THF (6 mL) y agua (3 mL), y se agregó peryodato de sodio (467 mg, 2.184 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (360 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 - 1.57 (m, 1 H), 1.69 - 1.94 (m, 2 H), 1.99 - 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.32 (m, 1 H), 2.69 - 2.91 (m, 4 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 4.21 - 4.45 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 9.81 - 9.90 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 368.0, 370.0.

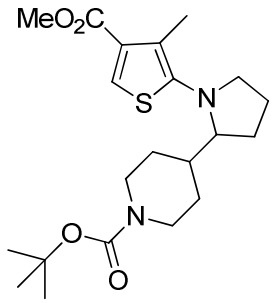
d) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (150mg, 0.876 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregaron 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (355 mg, 0.964 mmoles) y AcOH (0.050 mL, 0.876 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se agregó $NaBH_3CN$ (138 mg, 2.190 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (203 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.32 (m, 2 H) 1.52 -2.04 (m, 7 H) 2.30 - 2.37 (m, 3 H) 2.56 - 2.86 (m, 3 H) 3.18 - 3.32 (m, 1 H)

3.42 (dt, *J*=9.28, 5.72 Hz, 1 H) 3.83 - 3.88 (m, 3 H) 4.22 (br. s., 2 H) 5.13 (s, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 5 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

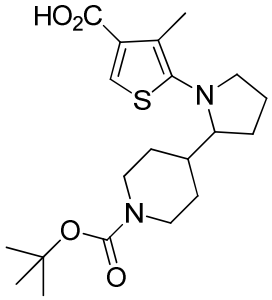
e) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0.452 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó 33% de HBr en AcOH (0.744 mL, 4.52 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con 10% de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró.

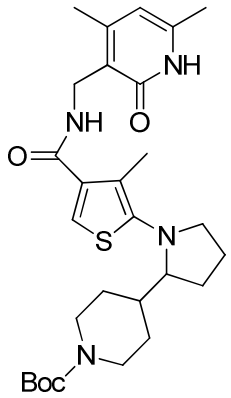
A una solución del residuo oleoso en DCM (5 mL) se agregó TEA (0.189 mL, 1.356 mmoles) y Boc_2O (0.210 mL, 0.904 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 6 h, se templó con 10% de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) como un aceite incoloro. ^1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 - 1.32 (m, 3 H), 1.41 - 2.04 (m, 21 H), 2.33 (s, 3 H), 2.46 - 2.66 (m, 2 H), 2.78 (dt, *J*=9.16, 7.42 Hz, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.42 (dt, *J*=9.35, 5.68 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.14 (q, *J*=7.16 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 409.1.

f) Ácido 5-(2-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.294 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó 8 M NaOH (0.184 mL, 1.469 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para remover MeOH. El residuo se trató con agua y se acidificó utilizando 1 N HCl. El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar ácido 5-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (110 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 - 1.30 (m, 1 H), 1.41 - 2.05 (m, 20 H), 2.35 (s, 3 H), 2.50 - 2.67 (m, 2 H), 2.74 - 2.90 (m, 1 H), 3.19 - 3.31 (m, 1 H), 3.45 (dt, *J*=9.22, 5.62 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 395.1.

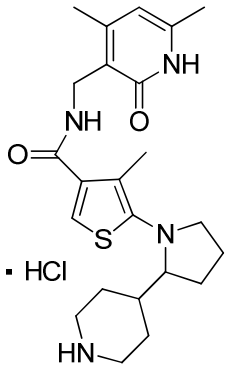
g) 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 5-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (110 mg, 0.279 mmoles) en DMSO (3 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (68.4 mg, 0.362 mmoles), NMM (0.184 mL, 1.673 mmoles), EDC (107 mg, 0.558 mmoles) y HOAt (76 mg, 0.558 mmoles). La mezcla se agitó a TA

durante 18 h. La mezcla de reacción se templó con agua. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.23 (m, 1 H), 1.41 - 2.02 (m, 20 H), 2.27 (m, 6H), 2.40 (s, 3 H), 2.49 - 2.67 (m, 2 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.40 (dt, *J*=9.16, 5.65 Hz, 1 H), 4.47 - 4.56 (m, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 529.2.

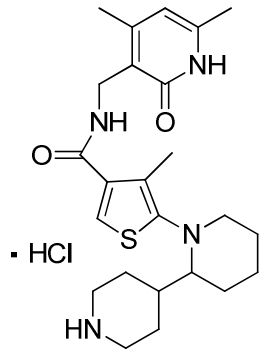
h) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida



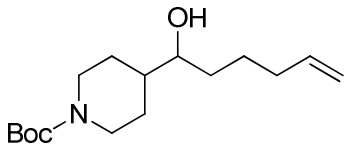
A una suspensión de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.227 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó 4 N HCl en dioxanos (1mL, 4.00 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se trataron con 1 N HCl, y se concentraron para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida (55 mg) como su sal clorhidrato (sólido marrón pálido). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.60 - 2.01 (m, 8 H) 2.13 - 2.34 (m, 9 H) 2.63 - 2.83 (m, 3 H) 3.12 - 3.41 (m, 4 H) 4.18 - 4.33 (m, 2 H) 5.67 - 5.85 (m, 1 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 8.67 - 9.02 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 429.2.

EJEMPLO 69

Clorhidrato de 5-([2,4'-Bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

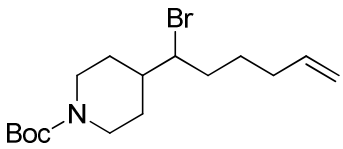


a) 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión enfriada (-78 °C) de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4.69 mmoles) en THF (20 mL) se agregó bromuro de pent-4-en-1-ilmagnesio (11.25 mL, 5.63 mmoles) gota a gota durante 10 min. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se templó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 - 1.87 (m, 18 H), 2.02 - 2.21 (m, 2 H), 2.67 (m, 2H), 3.31 - 3.50 (m, 1 H), 4.02 - 4.29 (m, 2 H), 4.92 - 5.12 (m, 2 H), 5.83 (ddt, *J*=16.99, 10.29, 6.57, 6.57 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.2.

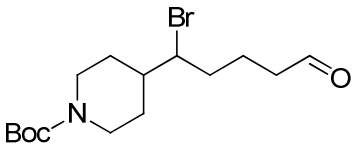
b) 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (770 mg, 2.72 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1171 mg, 3.53 mmoles) en THF (12 mL) se agregó trifenilfosfina (926 mg, 3.53 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó

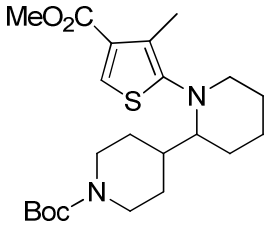
utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (540 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 - 2.30 (m, 20 H), 2.69 (br. s., 1 H), 3.33 - 3.54 (m, 1 H), 4.19 (br. s., 1 H), 4.93 - 5.07 (m, 2 H), 5.70 - 5.97 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 346.1, 348.1.

c) 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 1.530 mmoles) en acetona (8 mL) y agua (0.9 mL) se agregaron NMO (215 mg, 1.837 mmoles) y tetróxido de osmio (2.5% en t-BuOH, 0.077 mL, 6.12 µmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con THF (6 mL) y agua (3 mL). Se agregó peryodato de sodio (655 mg, 3.06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg) como un aceite amarillo pálido. MS(ES) $[M+Na]^+$ 370.1, 372.1.

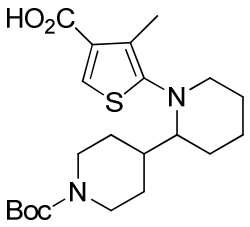
d) 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0.701 mmoles) en MeOH (4 mL) se agregaron 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (269 mg, 0.771 mmoles) y AcOH (0.040 mL, 0.701 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se agregó $NaBH_3CN$ (176 mg, 2.80 mmoles) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 7 h. La mezcla se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de

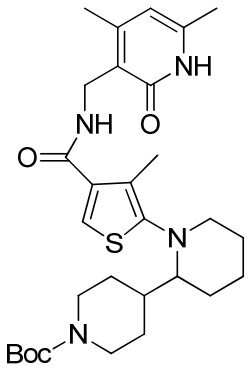
terc-butilo (84 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 - 1.87 (m, 20 H), 2.28 - 2.73 (m, 8 H), 3.02 (m, 1 H), 3.86 (m, 4 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 423.2.

e) Ácido 5-(1'-(terc-Butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (56mg, 0.133 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó NaOH (0.166 mL, 0.663 mmoles). La mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para remover MeOH. La solución acuosa restante se acidificó utilizando 1 N HCl y el precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar ácido 5-(1'-(terc-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (50 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 – 2.30 (m, 20 H), 2.30 - 2.70 (m, 8 H), 3.05 - 3.07 (m, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 409.2.

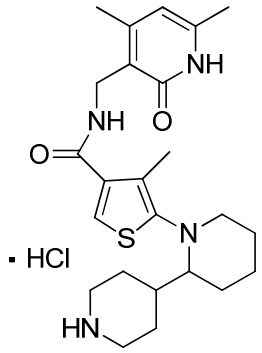
f) 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido de 5-(1'-(terc-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (50 mg, 0.122 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (30.0 mg, 0.159 mmoles), NMM (0.067 mL, 0.612 mmoles), EDC (46.9 mg, 0.245 mmoles) y HOAt (33.3 mg, 0.245 mmoles). La mezcla se agitó a TA

durante 18 h. La reacción se templó con agua. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (53 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.18 (m, 2 H), 1.36 (s, 15 H), 1.48 - 1.73 (m, 5 H), 2.08 - 2.24 (m, 10 H), 2.93 (d, J=11.37 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=11.37 Hz, 2 H), 4.17 - 4.29 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.95 (t, J=5.05 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 543.6.

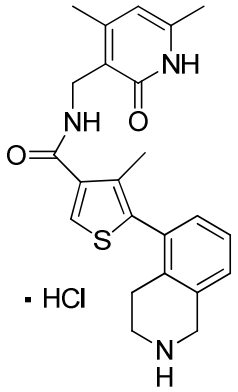
g) Clorhidrato de 5-([2,4'-Bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



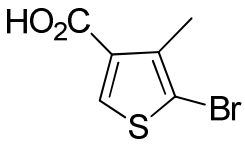
A una solución de 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (51 mg, 0.094 mmoles) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0.5 mL, 6.49 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se trataron con 1 N HCl y se concentraron para dar 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (29 mg) como una sal clorhidrato (sólido blanquecino). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.83 (m, 10 H), 2.09 - 2.25 (m, 8 H), 2.62 - 2.77 (m, 1 H), 2.94 (d, J=11.87 Hz, 1 H), 3.20 (d, J=11.37 Hz, 2 H), 4.17 - 4.33 (m, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

EJEMPLO 70

Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida

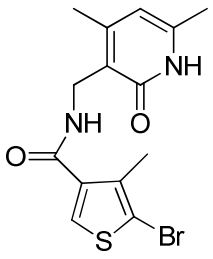


a) Ácido 5-Bromo-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (350 mg, 1.489 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregó 4 N NaOH (1.861 mL, 7.44 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con agua, se acidificó utilizando 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se secó bajo vacío para dar ácido 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxílico (320 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.48 (s, 3 H), 8.24 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 220.8, 222.8.

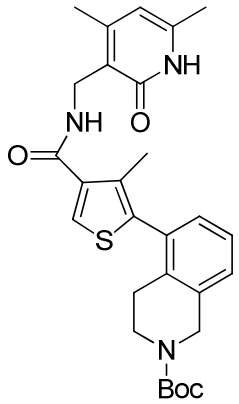
b) 5-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxílico (320 mg, 1.447 mmoles) en DMSO (8 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona

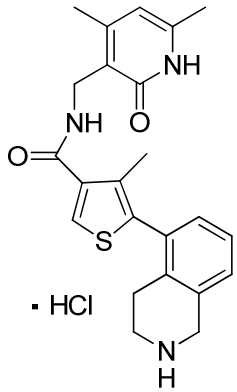
(355 mg, 1.882 mmoles), NMM (0.955 mL, 8.68 mmoles), EDC (555 mg, 2.89 mmoles) y HOAt (394 mg, 2.89 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se templó con agua y el precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (460 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 4.23 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.18 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 355.0, 357.0.

c) 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A un tubo de microondas de 10 mL se agregaron 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (60 mg, 0.169 mmoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (79 mg, 0.220 mmoles), DMF (2 mL), y 2 M Na_2CO_3 (0.338 mL, 0.676 mmoles). La mezcla se desgasificó durante 5 min por medio de nitrógeno burbujeante. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (19.52 mg, 0.017 mmoles) y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 9 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (31 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9 H), 1.68 (br. s., 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.72 (m, 4 H), 5.99 (s, 1 H), 7.06 - 7.27 (m, 3 H), 7.44 (br.s. 1H), 7.64 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 508.2.

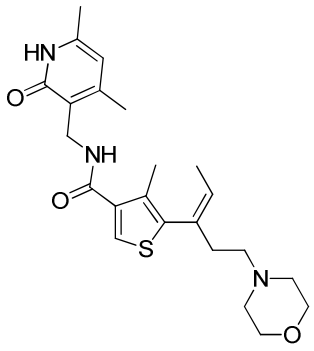
d) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida



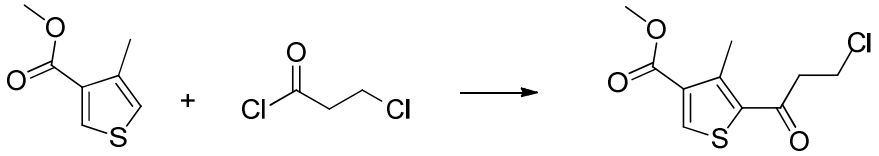
A una solución de 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (31mg, 0.061 mmoles) en DCM (3 mL) se agregó TFA (400 µL, 5.19 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se volvió a disolver en THF (2 mL), se trató con 1 N HCl y se concentró. El residuo se secó bajo vacío para dar N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida (27 mg) como su sal clorhidrato (sólido marrón pálido). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.32 (br. s., 2 H), 4.21 - 4.41 (m, 4 H), 5.91 (s, 1 H), 7.21 (dd, J=6.95, 1.64 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 8.18 (t, J=4.93 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

EJEMPLO 71

(Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida

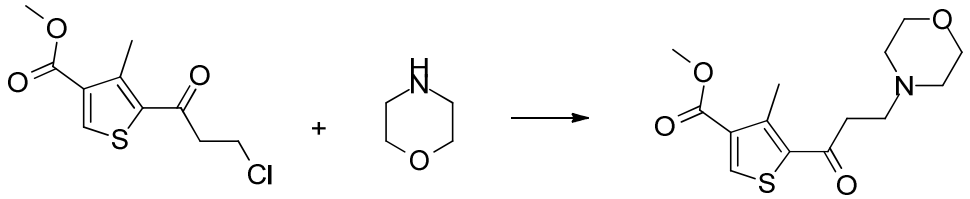


a) 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



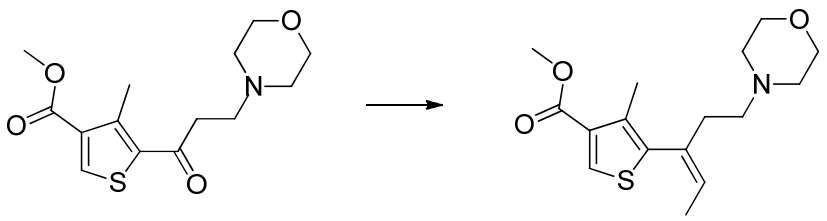
A una mezcla enfriada (0 ºC) de cloruro de aluminio (186 mg, 1.398 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de 3-cloropropanoilo (0.123 mL, 1.282 mmoles) en DCM (5mL), seguido por gota a gota de una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (182 mg, 1.165 mmoles) en DCM (5mL). La reacción se agitó durante 16 h. LCMS mostró 10% de conversión. A la reacción se le agregó cloruro de aluminio adicional (186 mg, 1.398 mmoles) y cloruro de 3-cloropropanoilo (0.123 mL, 1.282 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h, tiempo en el cual se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (265mg, 1.07mmoles, rendimiento al 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 2.85 (s, 3 H) 3.36 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 3.86 - 4.01 (m, 5 H) 8.27 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 246.9.

b) 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo



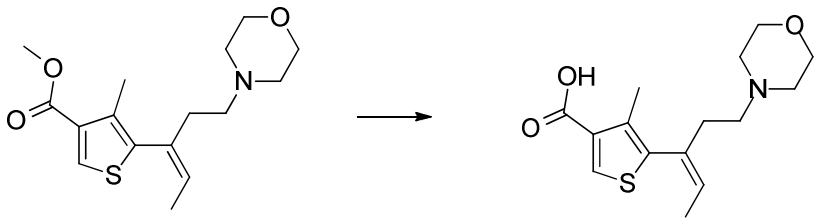
Una mezcla de 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (248 mg, 1.005 mmoles) y morfolina (4 mL, 45.9 mmoles) se calentó en un reactor de microondas a 150 ºC durante 5 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de EtOAc:Hex; 10 g-HP- columna en gel de sílice) para dar 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (187 mg, 0.69 mmoles, rendimiento al 62.6%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 2.53 (br. s., 4 H) 2.78 - 2.95 (m, 5 H) 3.08 (t, *J*=6.82 Hz, 2 H) 3.73 (t, *J*=4.29 Hz, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H). MS(ES)$[M+H]^+$ 298.0.

c) (Z)-Metil 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato



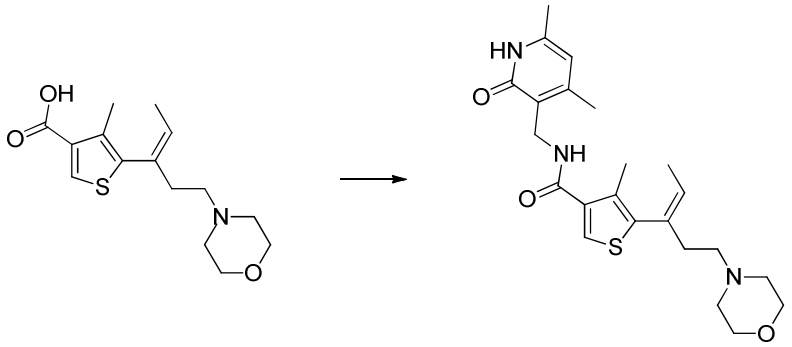
A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (278 mg, 0.748 mmoles) se agregó gota a gota 1 N *t*-BuOK (740 µL, 0.740 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/acetona seco y 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (187 mg, 0.629 mmoles) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 16 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de EtOAc:Hex; 25 g-HP- columna en gel de sílice) para dar (Z)-metil 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (172 mg, 0.566 mmoles, rendimiento al 88%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.31 - 2.66 (m, 8 H) 3.71 (br. s., 4 H) 3.82 - 4.02 (m, 3 H) 5.76 - 6.02 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 310.1.

d) Ácido (Z)-4-Metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico



Una solución de (Z)-metil 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (45 mg, 0.145 mmoles) y 1 N NaOH (0.218 mL, 0.218 mmoles) en EtOH (10 mL) y agua (10 mL) se calentó a reflujo durante 5 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXI, 100 x 30 mm, 5 micras, 7 min gradiente: 5% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico a 50% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico) para dar ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (24 mg, 0.84 mmoles, rendimiento al 57.7%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 11.13-12.21 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.84 (q, *J*=6.74 Hz, 1H), 3.85 (t, *J*=4.67 Hz, 4H), 2.57-3.05 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.0.

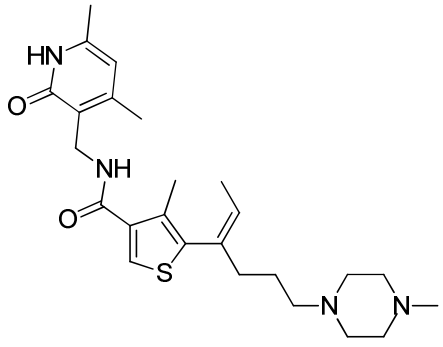
e) (Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida



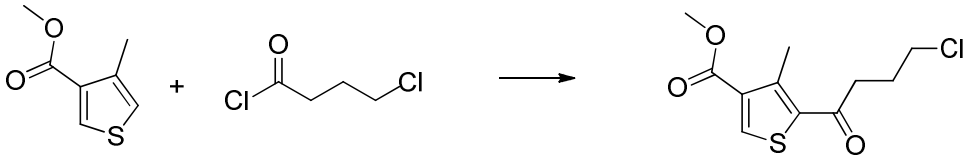
A una solución de ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (24.8 mg, 0.084 mmoles) en DMSO (20 mL) se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (20.59 mg, 0.109 mmoles), NMM (0.046 mL, 0.420 mmoles), HOAt (22.85 mg, 0.168 mmoles) y EDC (32.2 mg, 0.168 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se templó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo vacío para dar (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida (28 mg, 0.065 mmoles, rendimiento al 78%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 11.60 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.80 (d, *J*=6.06 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 2.41 (s, 11H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.57 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 430.1.

EJEMPLO 72

(Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida

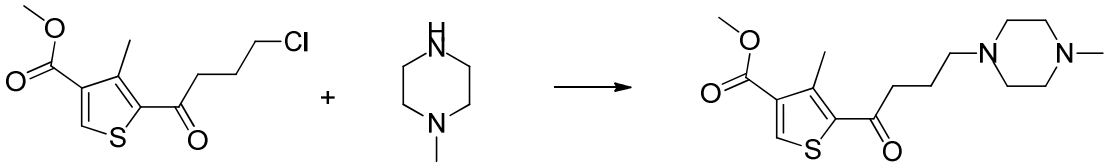


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



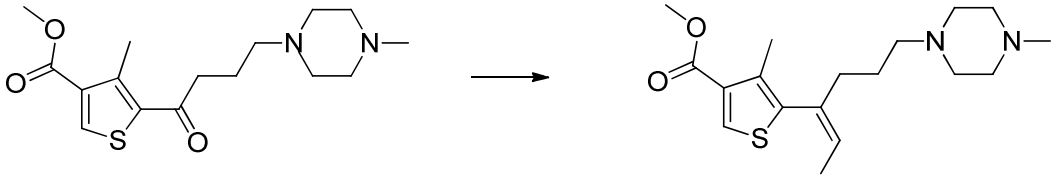
A una mezcla enfriada (0 ºC) de cloruro de aluminio (4.10 g, 30.7 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó una solución de cloruro de 4-clorobutanoilo (3.07 mL, 28.8 mmoles) en DCM (5 mL), seguido por adición gota a gota de una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (3 g, 19.21 mmoles) en DCM (5 mL). La reacción se agitó durante 16 h, tiempo en el cual LCMS mostró 50% de conversión. A la mezcla se agregó cloruro de aluminio (4.10 g, 30.7 mmoles) y cloruro de 4-clorobutanoilo (3.07 mL, 28.8 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en hielo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de DCM:Hex; 50 g-HP- columna en gel de sílice). El residuo se trituró con heptano para dar 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.3 g, 10.09 mmoles, rendimiento al 52.5%) como un sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (t, *J*=6.19 Hz, 2H), 3.09 (t, *J*=6.95 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 (quin, *J*=6.57 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 260.9.

b) 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo



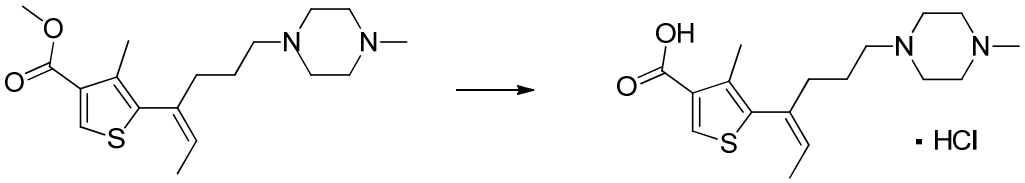
Una mezcla de 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.30 g, 4.99 mmoles) y 1-metilpiperazina (3 mL, 4.99 mmoles) se calentó a 150 ºC en un reactor de microondas durante 5 min, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 20% de MeOH:DCM; 50 g-HP- columna en gel de sílice) para dar 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (645 mg, 1.988 mmoles, rendimiento al 39.9%) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (t, *J*=6.95 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (t, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (quin, *J*=7.01 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

c) (Z)-Metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato



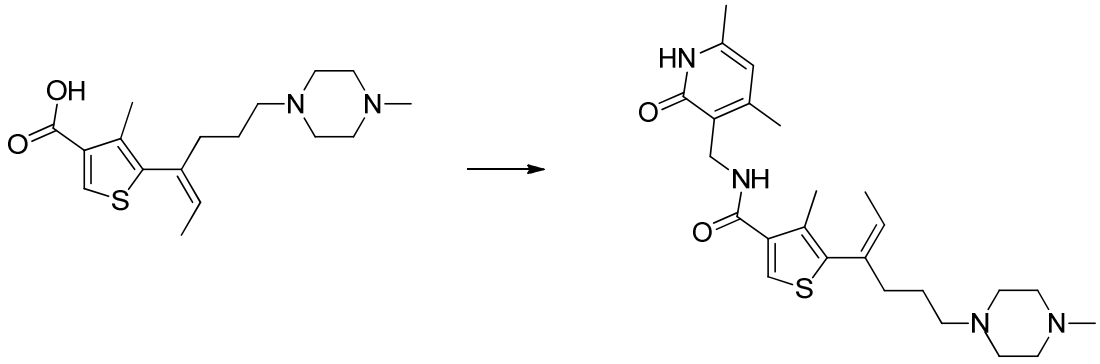
A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1613 mg, 4.35 mmoles) se agregó gota a gota 1 N *t*-BuOK (4.35 mL, 4.35 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/acetona seco y 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1.449 mmoles) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de EtOAc:Hex luego 0 a 15% de MeOH;DCM; 25 g-HP- columna en gel de sílice) para dar (Z)-metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (471 mg, 1.399 mmoles, rendimiento al 96%) como un aceite. MS(ES) $[M+H]^+$337.1 77% puro.

d) Clorhidrato de ácido (Z)-4-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico



Una solución de (Z)-metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (270 mg, 0.743 mmoles) y 1 N NaOH (0.218 mL, 0.218 mmoles) en EtOH (10 mL) y agua (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó 1 N HCl hasta que la mezcla fue ácida. La mezcla se concentró para dar clorhidrato de ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (250 mg, 0.775 mmoles, rendimiento al 96%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.12-8.22 (m, 1H), 5.82 (q, *J*=6.65 Hz, 1H), 3.26-4.06 (m, 8H), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.93 (d, *J*=2.78 Hz, 3H), 2.33 (t, *J*=7.20 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.38 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 323.1.

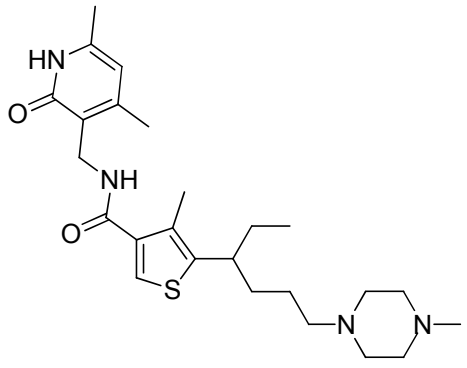
e) (Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida



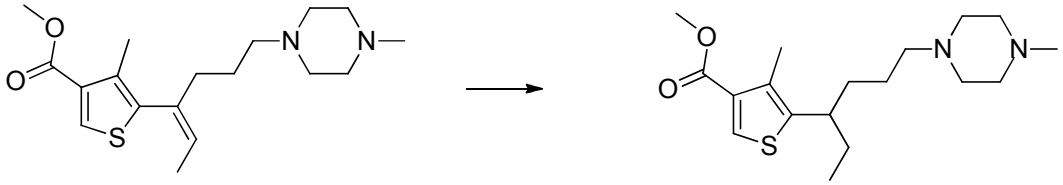
A una solución de clorhidrato de ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (250 mg, 0.697 mmoles) en DMSO (20 mL) se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (171 mg, 0.905 mmoles), NMM (0.613 mL, 5.57 mmoles), HOAt (190 mg, 1.393 mmoles) y EDC (267 mg, 1.393 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. El residuo se purificó por RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXIA, 100 x 30 mm, 5 micras, 7 minutos gradiente: 5% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico a 40% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico) para dar (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida (173 mg, 0.379 mmoles, rendimiento al 54.4%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.74 (q, *J*=6.65 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 2.65-3.06 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.26-2.36 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 1.45-1.62 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ 457.2.

EJEMPLO 73

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida

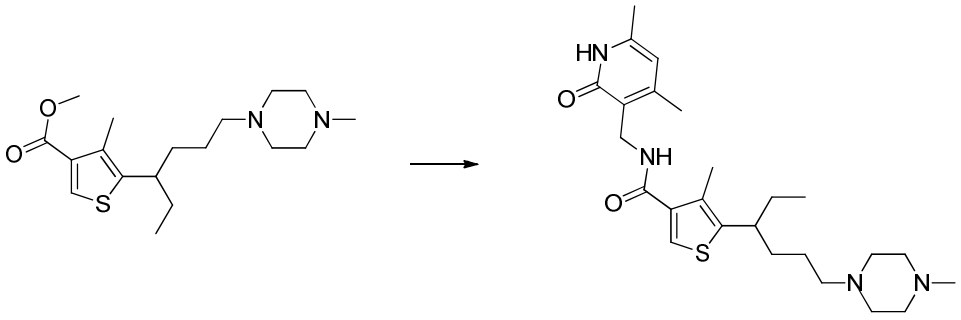


a) 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de (Z)-metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (157 mg) en MeOH se hidrogenó en un H-Cube® (Pd/C, 100 bar, 50 ºC) durante 7 horas por día durante 4 días para dar 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (157 mg, 0.464 mmoles, rendimiento al 67.6%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.95 (s, 1H), 3.78-3.93 (m, 3H), 2.50-2.93 (m, 10H), 2.32-2.45 (m, 9H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.32-1.61 (m, 5H), 0.80 (t, *J*=7.45 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 339.2.

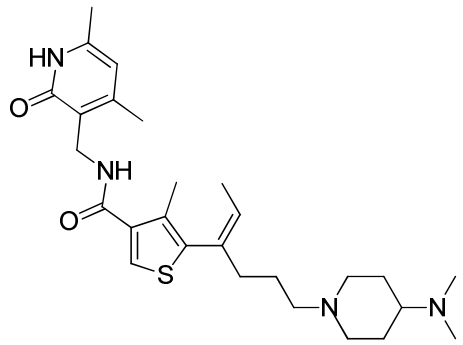
b) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 72d y 72e, se preparó N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida (151 mg, 0.329 mmoles, rendimiento al 71.0%) se preparó como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.38 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.32-4.64 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.91-3.10 (m, 5H), 2.82 (br. s., 3H), 2.55-2.66 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=1.01 Hz, 6H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.34-1.64 (m, 4H), 0.84 (t, *J*=7.45 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3.

EJEMPLO 74

Formiato de (Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

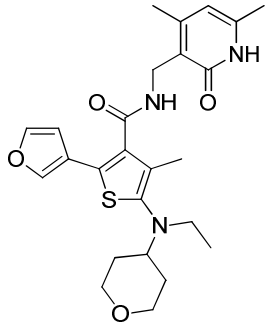


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 72, (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida (145 mg, 0.273 mmoles, rendimiento al 69.8%) se preparó como su sal de ácido fórmico. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.85 (q, *J*=6.82 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 7H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 8H), 2.26 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (d, *J*=12.88 Hz, 2H), 1.58-1.90 (m, 5H), 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 485.3.

Siguiendo los procedimientos generales descritos en la presente, se prepararon los siguientes compuestos:

EJEMPLO 75

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

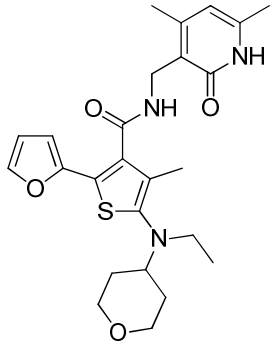


^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 1.44 (m, *J*=12.00, 12.00, 12.00, 4.50 Hz, 2 H) 1.72 (m, *J*=12.40, 1.80 Hz, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H)

2.87 - 2.99 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.84 (m, *J*=11.40, 3.00 Hz, 2 H) 4.24 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.56 (m, *J*=1.90, 0.90 Hz, 1 H) 7.62 (t, *J*=1.64 Hz, 1 H) 7.81 (m, *J*=1.50, 0.80 Hz, 1 H) 8.22 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.4.

EJEMPLO 76

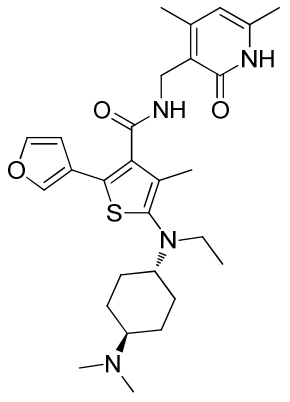
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 0.92 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 1.38 - 1.50 (m, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.89 - 3.00 (m, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.84 (dd, *J*=11.49, 2.91 Hz, 2 H) 4.27 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 2 H) 7.59 (t, *J*=1.26 Hz, 1 H) 8.27 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.46 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.2.

EJEMPLO 77

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

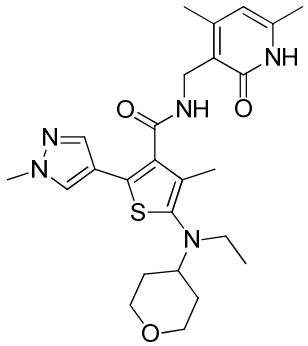


^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 0.91 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 1.16 - 1.29 (m, 4 H) 1.82 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 5 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.23 (s, 6 H) 2.69 (m,

J=9.60 Hz, 2 H) 2.91 (q, *J*=6.91 Hz, 2 H) 4.24 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.55 (dd, *J*=1.89, 0.88 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J*=1.64 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.19 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 511.4.

EJEMPLO 78

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.44 (m, *J*=12.00, 12.00, 12.00, 4.30 Hz, 2 H) 1.72 (m, *J*=10.60 Hz, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.84 (m, *J*=11.50, 2.40 Hz, 2 H) 4.24 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.17 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 484.3.

Protocolo de ensayo 1

Los compuestos contenidos en la presente se evaluaron por su capacidad para inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo de PRC2. El complejo de PRC2 de humano se preparó por co-expresión de cada una de las proteínas de 5 miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido por la co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de proximidad por centelleo (SPA, por sus siglas en inglés) en donde un grupo de metilo tritiado se transfiere de 3H-SAM a un residuo de lisina en Histona H3 de un mononucleosoma, purificado de células HeLa. Los mononucleosomas se capturaron en esferas de SPA y la señal resultante se lee en un lector de placa ViewLux.

Parte A. Preparación del Compuesto

1. Preparar 10 mM de materia prima de compuesto de sólidos en 100% de DMSO.
2. Configurar una dilución en serie de 11-puntos (dilución 1:3, concentración

superior de 10 mM) en 100% de DMSO para cada compuesto de prueba en una placa de 384 pozos dejando 6 y 18 columnas para controles de DMSO.

3. Suministrar 100 nL del compuesto de la placa de dilución en placas de reacción (Grenier Bio-One, 384-pozos, Cat# 784075).

Parte B. Preparación del Reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

1. 50 mM de Tris-HCl, pH 8: Por 1 L de regulador de pH base, combinar 1 M de Tris-HCl, pH 8 (50 mL) y agua destilada (950 mL).

2. 1x Regulador de pH del ensayo : Por 10 mL de 1x Regulador de pH del Ensayo, combinar 50 mM de Tris-HCl, pH 8 (9958 uL), 1 M de $MgCl_2$ (20 uL), 2 M de DTT (20 uL), y 10% de Tween-20 (2 uL) para proporcionar una concentración final de 50 mM Tris-HCl, pH 8, 2 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT, 0.002% de Tween-20.

3. 2x Solución Enzimática: Por 10 mL de 2x Solución Enzimática, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo y complejo de PRC2 para proporcionar una concentración enzimática final de 10 nM.

4. Suspensión de esferas de SPA Por 1 mL de Suspensión de Esferas de SPA, combinar esferas de LEADSeeker revestidas con PS-PEI (40 mg) y H_2O (1 mL) para proporcionar una concentración final de 40 mg/mL.

5. 2x Solución del Substrato: Por 10 mL de 2x Solución del Substrato, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo (9728.55 uL), 800 ug/mL de mononucleosomas (125 uL), 1 mM de SAM frío (4 uL), y 7.02 uM de 3H-SAM (142.45 uL; 0.55 mCi/mL) para proporcionar una concentración final de 5 ug/mL de nucleosomas, 0.2 uM de SAM frío, y 0.05 uM de 3H-SAM.

6. 2.67x Mezcla de Esfera/Templada: Por 10 mL de 2.67x Mezcla Templada/Esfera, combinar ddH_2O (9358 uL), 10 mM de SAM frío (267 uL), 40 mg/mL de Suspensión en Esferas (375 uL) para proporcionar una concentración final de 100 uM de SAM frío y 0.5 mg/mL de esferas de SPA.

Parte C. Reacción del Ensayo en Placas Grenier Bio-One de 384 pozos

Adición del Compuesto

1. Suministrar 100 nL/pozo de 100x del Compuesto a pozos de prueba (como se observó arriba).

2. Suministrar 100 nL/pozo de 100% de DMSO a columnas 6 y 18 para controles altos y bajos, respectivamente.

Ensayo

1. Suministrar 5 uL/pozo de 1x Regulador de pH del Ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).
2. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución Enzimática a las columnas 1-17, 19-24.
3. Hacer girar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 min a temperatura ambiente.
6. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución del Substrato a las columnas 1-24.
7. Hacer girar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de Esfera/Templada

1. Suministrar 5 uL/pozo de 3x Mezcla de Esfera/Templada a las columnas 1-24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con TopSeal adhesivo.
3. Hacer girar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
4. Equilibrar las placas durante > 20 min.

Leer las placas

1. Leer las placas de ensayo en el Lector de Placas Viewlux utilizando un filtro de emisión de 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición del reactivo se puede hacer manualmente o con un manipulador de líquido automatizado.

*La concentración final de DMSO en este ensayo es 1%.

*El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.

*La concentración de partida final de los compuestos es de 100 μM.

Resultados

La inhibición porcentual se calculó con respecto al control de DMSO para cada concentración del compuesto y los valores resultantes se ajustaron utilizando parámetros de ajuste de CI_{50} estándar dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 32 se probaron generalmente de acuerdo con el ensayo anterior o un ensayo análogo y se encontró que eran inhibidores de EZH2. Las actividades

biológicas específicas probadas de acuerdo con dichas ensayos se nombran en el siguiente cuadro. Los valores de CI_{50} de ≤ 10 nM indican que la actividad del compuesto se aproximaba al límite de detección en el ensayo. Repetir la(las) corrida(s) del ensayo puede dar como resultado valores de CI_{50} algo diferentes.

Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)
1	3162	12	≤ 10	23	501
2	63	13	316	24	251
3	100	14	630	25	100
4	16	15	79	26	630
5	32	16	≤ 10	27	31
6	16	17	316	28	19
7	≤ 10	18	≤ 10	29	398
8	≤ 10	19	≤ 10	30	39,810
9	19,952	20	158	31	100
10	15,848	21	100	32	≤ 10
11	16	22	398		

Protocolo de ensayo 2

Los compuestos contenidos en la presente se evaluaron por su capacidad para inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo de PRC2. El complejo de PRC2 de humano se preparó por co-expresión de cada una de las proteínas de 5 miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido por la co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de proximidad por centelleo (SPA, por sus siglas en inglés) en donde un grupo de metilo tritiado se transfiere de 3H-SAM a un residuo de lisina en un substrato de péptido no metilado biotinilado derivado de la histona H3. Los péptidos se capturaron en esferas de SPA revestidas con estreptavidina y la señal resultante se leyó en un lector de placa ViewLux.

Parte A. Preparación del Compuesto

4. Preparar 10 mM de materia prima de compuesto de sólidos en 100% de DMSO.

5. Configurar una dilución en serie de 11-puntos (dilución 1:4, concentración

superior de 10 mM) en 100% de DMSO para cada compuesto de prueba en una placa de 384 pozos dejando 6 y 18 columnas para controles de DMSO.

6. Suministrar 10 nL del compuesto de la placa de dilución en placas de reacción (Corning, NBS de poliestireno de 384-pozos , Cat# 3673).

Parte B. Preparación del Reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

7. 1x Regulador de pH Base, 50 mM de Tris-HCl, pH 8, 2 mM de $MgCl_2$: Por 1 L de regulador de pH base, combinar 1 M de Tris-HCl, pH 8 (50 mL), 1 M de $MgCl_2$ (2 mL), y agua destilada (948 mL).

8. 1x Regulador de pH del ensayo : Por 10 mL de 1x Regulador de pH del Ensayo, combinar 1x Regulador de pH Base (9.96 mL), 1 M de DTT (40 uL), y 10% de Tween-20 (1 uL) para proporcionar una concentración final de 50 mM de Tris-HCl, pH 8, 2 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT, 0.001% de Tween-20.

9. 2x Solución Enzimática: Por 10 mL de 2x Solución Enzimática, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo (9.99 mL) y 3.24 uM de complejo del miembro de EZH2 5 (6.17 uL) para proporcionar una concentración enzimática final de 1 nM.

10. Solución de esferas de SPA: Por 1 mL de Solución de Esfera del SPA, combinar esferas de SPA revestidas con Estreptavidina (PerkinElmer, Cat# RPNQ0261, 40 mg) y 1x Regulador de pH del Ensayo (1 mL) para proporcionar una concentración de trabajo de 40 mg/mL.

11. 2x Solución del Substrato: Por 10 mL de 2x Solución del Substrato, combinar 40 mg/mL de Solución de Esferas de SPA (375 uL), 1 mM de péptido de H3K27 de histona biotinilada (200 uL), 12.5 uM de 3H-SAM (240 uL; 1 mCi/mL), 1 mM de SAM frío (57 uL), y 1x Regulador de pH del Ensayo (9.13 mL) para proporcionar una concentración final de 0.75 mg/mL de Solución de Esferas de SPA, 10 uM de péptido de H3K27de histona biotinilada, 0.15 uM de 3H-SAM (~12 uCi/mL 3H-SAM), y 2.85 uM de SAM frío.

12. 2.67x Solución Templada: Por 10 mL de 2.67x Solución Templada, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo (9.73 mL) y 10 mM de SAM frío (267 uL) para proporcionar una concentración final de 100 uM de SAM frío.

Parte C. Reacción del Ensayo en Placas Grenier Bio-One de 384 pozos

Adición del Compuesto

3. Marcar 10 nL/pozo de 1000x del Compuesto a los pozos de prueba (como se observó arriba).

4. Marcar 10 nL/pozo de 100% de DMSO a las columnas 6 y 18 (controles altos

y bajos, respectivamente).

Ensayo

10. Suministrar 5 uL/pozo de 1x Regulador de pH del Ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).

11. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución del Substrato a las columnas 1 – 24 (nota: la solución del substrato se debe mezclar para asegurar una suspensión de esfera homogénea antes de suministrar en un depósito de matriz).

12. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución Enzimática a las columnas 1 – 17, 19 – 24.

13. Incubar la reacción durante 60 min a temperatura ambiente.

Templar

5. Suministrar 6 uL/pozo de 2.67x Solución Templada a las columnas 1 – 24.

6. Sellar las placas de ensayo y hacer girar durante ~1 min a 500 rpm.

7. Adaptar en oscuridad las placas en el instrumento ViewLux durante 15 – 60 min.

Leer las placas

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

La adición del reactivo se puede hacer manualmente o con un manipulador de líquido automatizado.

Resultados

La inhibición porcentual se calculó con respecto al control de DMSO para cada concentración del compuesto y los valores resultantes se ajustaron utilizando parámetros de ajuste de CI_{50} estándar dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

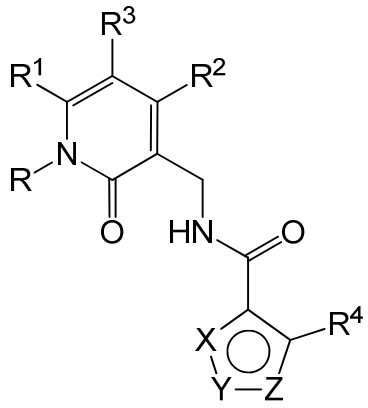
Todos los compuestos ejemplificados se probaron generalmente de acuerdo con el ensayo anterior o un ensayo análogo y se encontró que eran inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas probadas de acuerdo con dichas ensayos se nombran en el siguiente cuadro. Los valores de CI_{50} de ≤ 10 nM indican que la actividad del compuesto se aproximaba al límite de detección en el ensayo. Repetir la(las) corrida(s) del ensayo puede dar como resultado valores de CI_{50} algo diferentes.

Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)
1	25,119	27	63	53	16
2	200	28	63	54	32
3	200	29	3,162	55	79
4	25	30	≥ 100,000	56	501
5	50	31	794	57	200
6	16	32	50	58	794
7	20	33	≤ 10	59	316
8	13	34	100	60	631
9	63,096	35	13	61	501
10	≥ 100,000	36	≤ 10	62	501
11	20	37	501	63	501
12	20	38	158	64	16
13	1,995	39	50	65	200
14	1,995	40	20	66	63
15	630	41	20	67	20
16	25	42	316	68	79
17	630	43	16	69	501
18	13	44	20	70	100
19	20	45	≤ 10	71	1,000
20	1,585	46	316	72	251
21	316	47	13	73	126
22	6,310	48	≤ 10	74	200
23	3,981	49	126	75	25
24	3,981	50	20	76	32
25	630	51	25	77	32
26	5,012	52	316	78	100

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de conformidad con la Fórmula (I):



(I)

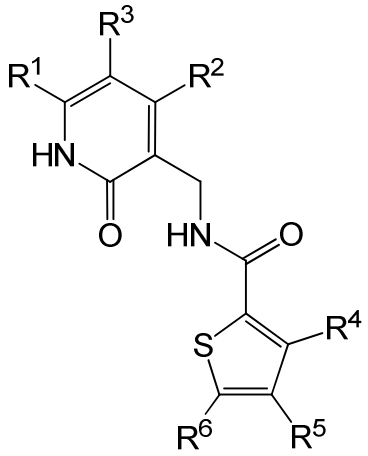
en donde: X es O, N, S, CR^6, o NR^7; Y es O, N, S, CR^6, o NR^7; en donde cuando X es O, S, o NR^7, Y es N o CR^6; y cuando Y es O, S, o NR^7, X es N o CR^6; Z es CR^5; R es hidrógeno o alquilo de alquilo de (C_1-C_4); R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, $R^aO(O)CNH$(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), $-NR^aR^b$ o $-CO_2R^a$; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, $-NR^aR^b$, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y $-NR^aR^b$, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo,

heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, (C_3-C_8)cicloalquilo, ciano, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_4), -$B(OH)_2$, cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, ciano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, y -$OC(O)NR^aR^b$, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, (C_1-C_4)alquil-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NR^aNR^aR^b$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, y R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, alquil-heterocicloalquil-o de (C_1-C_4), halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; cada R^c es independientemente -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y R^a y R^b

cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O, S, o NR^7; y Y es N o CR^6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está representado por la fórmula (II)(a):



(II)(a)

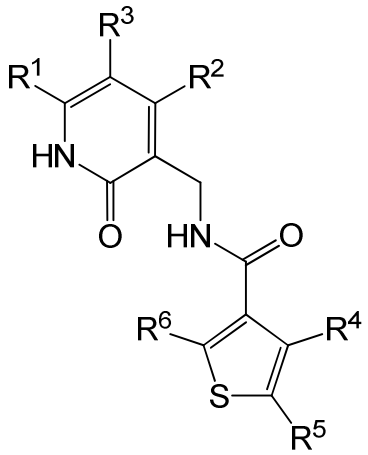
en donde: R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, R^aO(O)CNH(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-,

arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)$NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, y -$OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b o -CO_2R^a; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, -NR^aR^b, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo,arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomados junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_4), -$B(OH)_2$, cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)$NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, y -$OC(O)NR^aR^b$, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, (C_1-C_4)alquil-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8),

halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; cada R^c es independientemente -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O, S, o NR^7; y X es N o CR^6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está representado por la fórmula (III)(a):



(III)(a)

en donde: R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, $R^aO(O)CNH(C_1$-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), $-NR^aR^b$ o $-CO_2R^a$; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, $-NR^aR^b$, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y $-NR^aR^b$, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), $R^aR^bN(C_1$-C_3)alquilo-, $R^aO(C_1$-C_3)alquilo-, (C_3-C_8)cicloalquilo, ciano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, $-CO(C_1$-C_4)alquilo, $-CO_2(C_1$-C_4)alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, $-CO(C_1$-C_4)alquilo, $-CO_2(C_1$-C_4)alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_4), $-B(OH)_2$, cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-C_4)alquilo-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$,

-OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, (C_1-C_4)alquil-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; cada R^c es independientemente -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, (C_1-C_4)alquilO(O)CNH(C_1-C_4)alquilo-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroarilo, y heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, o -CO_2(C_1-C_4)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, e

hidroxi(C_1-C_4)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno es independientemente alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), o halo(C_1-C_4)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque R^3 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_3) y halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R^4 es metilo o cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R^4 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, -NH((C_3-C_6)cicloalquilo), -N((C_1-C_3)alquil)((C_3-C_6)cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), y -N((C_1-C_3)alquil)(heterocicloalquilo), en donde cualquiera de dicho alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, o cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-, amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de

(C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, y tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, en donde R^a es alquilo de (C_1-C_4) o fenil(C_1-C_2)alquilo y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque R^5 es -NR^aR^b, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R^a es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5- o 6-miembros, fenilo, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_4) tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, o dihidropiranilo, cada

uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_4), fenilo, heteroarilo, y ciano, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, o 6 a 26, caracterizado además porque R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_6), fenilo, y heteroarilo, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es: *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; 5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida; *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida; 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida; 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida; ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo; 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-

1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida; (*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida; 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida; 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida; 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida; 4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((*trans*)-4-

(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida; 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida; (*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida; (*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida; (*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; o *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o una una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de la reivindicación 30.

32. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, sarcoma de Rhabdomyo, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, gástrico, de vejiga, de cabeza y cuello, de riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, de ovarios, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, y tiroideo.

33. El uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la preparación de un medicamento para usarse en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2.

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/061012

Charles William BLACKLEDGE JR.
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Joelle Lorraine BURGESS
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Neil W JOHNSON
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jiri KASPAREC
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Checo

Steven David KNIGHT
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

LOUIS V LAFRANCE III
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Juan I LUENGO
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

William Henry MILLER
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Kenneth Allen NEWLANDER
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Stuart Paul ROMERIL
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

Mark SCHULZ
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Dai-Shi SU
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Xinrong TIAN
1250 South Collegeville Road,
Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PU65445		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/061012	25 April 2014 (25-04-2014)	30 April 2013 (30-04-2013)
Applicant		
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2...		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/061012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D409/12 C07D409/14
A61K31/381 A61K31/4427 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/049770 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; CREASY CARETHA L [US]; GANJI GOPINATH [US];) 4 April 2013 (2013-04-04) page 86; claims 1-2	1-33
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 29 April 2012 (2012-04-29), XP002726952, retrieved from STN Database accession no. 1370941-72-2	1,2, 6-12,27
A		3-5, 13-26, 28-33

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 2014	05/08/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 June 2012 (2012-06-05), XP002726953, retrieved from STN Database accession no. 1375256-70-4	1-3, 6-12, 24-28
A	CAS Registry Numbers: 1375256-70-4, 1375251-00-5, 1375241-78-3	4,5, 13-23, 29-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 May 2011 (2011-05-17), XP002726954, retrieved from STN Database accession no. 1295835-68-5	1-3,6-12
A		4,5, 13-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 April 2011 (2011-04-17), XP002726955, retrieved from STN Database accession no. 1281164-83-7	1,4,6-12
A		2,3,5, 13-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 October 2008 (2008-10-15), XP002726956, retrieved from STN Database accession no. 1061629-12-6	1,4, 6-12,27
A		2,3,5, 13-26, 28-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 August 2012 (2012-08-09), XP002726957, retrieved from STN Database accession no. 1388488-52-5	1,2, 6-12,27, 28
A		3-5, 13-26, 29-33

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/061012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013049770 A2	04-04-2013	AU 2012315566 A1	17-04-2014
		CA 2850570 A1	04-04-2013
		EP 2760452 A2	06-08-2014
		WO 2013049770 A2	04-04-2013

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214, see Notes to Boxes Nos VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No VIII (iv) If this Box is not used, this sheet should not be included in the request

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application)

This declaration is directed to international application No. PCT/IB2014/061012 filed on
(if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*) 25 April 2014

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, Section 1 56.

I hereby declare that the above-identified application was made or authorized to be made by me

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U S C 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name Charles William BLACKLEDGE, Jr,

Residence· 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address· GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature. _____ Date· 5/8/2014

Name. Joelle Lorraine BURGESS

Residence. 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address. GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date May 8, 2014

Name· Neil W JOHNSON

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date May 8, 2014

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)"

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

*If the space is insufficient in any of Boxes Nos VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where **more than two inventors are to be named** in Box No VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration If this Box is not used, this sheet should not be included in the request*

Continuation of Box VIII(iv)

Name Jiri KASPAREC

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date May 8th, 2014

Name. Steven David KNIGHT

Residence. 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date May 8, 2014

Name Louis V LaFRANCE III

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date 5/8/2014

Name. Juan I LUENGO

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date 5/8/2014

*This declaration is continued in a following sheet "Continuation of Box VIII(iv)"

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

*If **the space is insufficient** in any of Boxes Nos VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where **more than two inventors are to be named** in Box No VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration If this Box is not used, this sheet should not be included in the request*

Continuation of Box VIII(iv)

Name: William Henry MILLER

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address. GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: William Henry Miller Date 08 MAY 2014

Name Kenneth Allen NEWLANDER

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature. Kenneth Allen Newlander Date 12 MAY 2014

Name: Stuart Paul ROMERIL

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: S. Romeril Date 8th May 2014.

Name Mark SCHULZ

Residence: 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature Date 5-8-2014

*This declaration is continued on the following page "Continuation of Box VIII(iv)"

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

If the space is insufficient in any of Boxes Nos VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where ***more than two inventors are to be named*** *in Box No VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration If this Box is not used, this sheet should not be included in the request*

Continuation of Box VIII(iv)

Name Dai-Shi SU

Residence 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date 08 May 2014

Name Xinrong TIAN

Residence: 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 USA

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date 08 May 2014

Name

Residence.

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature: _____ Date._____

Name

Residence.

Mailing Address GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P O Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Inventor's Signature _____ Date _____

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No. PCT/IB2014/061012 filed 25 April 2014

GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: an assignment from inventor (s):

BLACKLEDGE, Charles W., Jr. of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

BURGESS, Joelle Lorraine, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

JOHNSON, Neil W., of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

KASPAREC, Jiri, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

KNIGHT, Steven David, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

LaFRANCE, Louis V. III, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

LUENGO, Juan I., of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

MILLER, William Henry, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

NEWLANDER, Kenneth Allen, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 12 May 2014

ROMERIL, Stuart Paul, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

SCHULZ, Mark, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

SU, Dai-shi, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

TIAN, Xinrong, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated 08 May 2014

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)):

in relation to International Application No. PCT/IB2014/061012 filed 25 April 2014 GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited is entitled to claim priority of earlier application No. 61/817436, 61/842038, 61/907024 and 61/936460 filed in the United States of America by virtue of the following: an assignment from inventor(s):

BLACKLEDGE, Charles W., Jr. of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

BURGESS, Joelle Lorraine, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

JOHNSON, Neil W., of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

KASPAREC, Jiri, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

KNIGHT, Steven David, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

LaFRANCE, Louis V. III, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

LUENGO, Juan I., of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

MILLER, William Henry, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

NEWLANDER, Kenneth Allen, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

ROMERIL, Stuart Paul, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

SCHULZ, Mark, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

SU, Dai-shi, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

TIAN, Xinrong, of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA USA to GlaxoSmithKline Intellectual Property (No 2.) Limited dated

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

POTENCIADOR DE INHIBIDORES DEL HOMÓLOGO DE ZESTE

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos que inhiben al Potenciador del Homólogo de Zeste 2 (EZH2) y de este modo son útiles para inhibir la proliferación de y/o inducir la apoptosis en células cancerígenas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las modificaciones epigenéticas juegan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo la proliferación celular, diferenciación y supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en cáncer e incluyen cambios globales en el ADN y/o metilación de histona, desregulación de ARN sin codificación y remodelación de nucleosoma que conduce a la activación o inactivación aberrante de oncogenes, supresores de tumor y trayectorias de señalización. Sin embargo, a pesar de las mutaciones genéticas que surgen en cáncer, estos cambios epigenéticos se pueden invertir a través de la inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Varias metilasas implicadas en la histona o metilación del ADN se conocen por ser desreguladas en cáncer. De este modo, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tal como cáncer.

EZH2 (gen EZH2 de humano: Cardoso, C, et al; *European J of Human Genetics*, Vol. 8, No. 3 Páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polycomb (PRC2) que funciona para silenciar los genes objetivo por medio de tri-metilación de lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas de histona implicadas en la estructura de la cromatina en células eucarióticas. Al destacar un dominio principal globular y una cola N-terminal larga, las Histonas están implicadas con la estructura de los nucleosomas, una estructura de 'sarta de cuentas'. Las proteínas de Histona son altamente modificadas de forma post-translacional sin embargo la Histona H3 en la más extensamente modificada de las cinco histonas. El término "Histona H3" solo es ambiguo a propósito porque no distingue entre las variaciones de secuencia y el estado de modificación. La Histona H3 es una proteína importante en el campo emergente de los epigenéticos, en donde sus variantes de secuencia y estados de modificación variables se piensa juegan un papel en la dinámica y regulación a largo plazo de genes.

La expresión incrementada de EZH2 se ha observado en numerosos tumores sólidos incluyendo aquéllos de la próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello y se correlaciona con agresividad de cáncer, metástasis y resultado deficiente (Varambally et al., 2002;

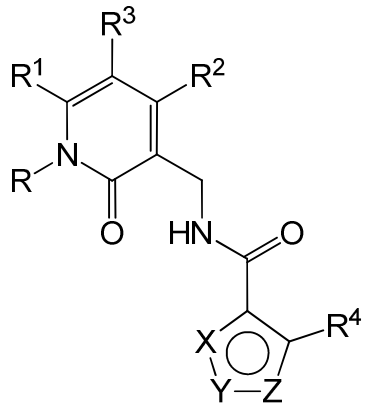
Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). Por ejemplo, existe un alto riego de recurrencia después de prostatectomía en tumores que expresan altos niveles de EZH2, metástasis incrementada, supervivencia sin enfermedad más corta y muerte incrementada en pacientes con cáncer de mama con altos niveles de EZH2 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). Más recientemente, las mutaciones inactivadoras en UTX (repeticiones de tetratricopéptido X transcritas de manera ubicua), una desmetilasa H3K27 que funciona en oposición aEZH2, se han identificado en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (incluyendo renales, glioblastoma, esofágicos, de mama, colon, pulmón de célula no pequeña, pulmón de célula pequeña, vejiga, mieloma múltiple, y tumores de leucemia mieloide crónica), y bajos niveles de UTX se correlacionan con pobre supervivencia en cáncer de mama lo que sugiere que la pérdida de la función de UTX conduce a H3K27me3 incrementado y represión de los genes objetivo (Wang et al., 2010). Juntos, estos datos sugieren que los niveles incrementados de H3K27me3 contribuyen a agresividad de cáncer en muchos tipos de tumores y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar beneficio terapéutico.

Numerosos estudios han reportado que la interferencia directa de EZH2 por medio de ARNsi o ARNsh o pérdida indirecta de EZH2 por medio del tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa 3-deazaneplanocina A (DZNep) disminuye la proliferación de la línea celular de cáncer y la invasión *in vitro* y crecimiento de tumor *in vivo* (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009). Aunque el mecanismo preciso por medio del cual la actividad de EZH2 aberrante conduce al progreso de cáncer no se conoce, muchos genes objetivo de EZH2 sin supresores de tumor que sugieren que la pérdida de la función supresora del tumor es un mecanismo clave. Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias promueve el anclaje del crecimiento independiente e invasión y requiere actividad catalítica de EZH2 (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008).

De este modo, hay una fuerte evidencia para sugerir que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación celular e invasión. Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de EZH2 pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

en donde:

X es O, N, S, CR^6, o NR^7;

Y es O, N, S, CR^6, o NR^7;

Z es CR^5 o NR^8; en donde cuando X es O, S, o NR^7, Y es N o CR^6 y Z es CR^5; cuando Y es O, S, o NR^7, X es N o CR^6 y Z es CR^5; y cuando Z es NR^8, Y es N o CR^6 y X es N o CR^6;

R es hidrógeno o alquilo de alquilo de (C_1-C_4);

R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, $R^aO(O)CNH$(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), $-NR^aR^b$ o $-CO_2R^a$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, $-NR^aR^b$, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y $-NR^aR^b$, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8),

$(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_2)$alquilo-, cicloalquiloxi de $(C_3$-$C_8)$-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil$(C_1$-$C_2)$alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de $(C_1$-$C_3)$, $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alquilo-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alquilo-, $(C_3$-$C_8)$cicloalquilo, ciano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_4)$, halo$(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de $(C_1$-$C_4)$, o $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de $(C_2$-$C_8)$ tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de $(C_1$-$C_4)$, halo$(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO(C_1$-$C_4)$alquilo, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de $(C_1$-$C_4)$, o $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alquilo-;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_8)$, alcoxi de $(C_1$-$C_4)$, $-B(OH)_2$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, bicicloalquilo de $(C_6$-$C_{10})$, heterocicloalquilo, heterocicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, arilo, aril$(C_1$-$C_4)$alquilo, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alquilo-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-S-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquilo-, alquil-heterocicloalquilo de $(C_1$-$C_4)$-, halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_6)$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, halo$(C_1$-$C_6)$alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril$(C_1$-$C_4)$alquilo, o heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquilo;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de $(C_1$-$C_8)$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, $(C_6$-$C_{10})$bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil$(C_1$-$C_4)$alquilo-, arilo, aril$(C_1$-$C_4)$alquilo, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquilo, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, y $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alquilo-, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquil-S-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alquilo-, alquil-heterocicloalquil-o de $(C_1$-$C_4)$, halógeno, alquilo de $(C_1$-$C_6)$, cicloalquilo de $(C_3$-$C_8)$, halo$(C_1$-$C_6)$alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$,

-OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, arilo, y heteroarilo, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo;

cada R^c es independientemente -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y

R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo;

o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para inducir apoptosis en células cancerosas de tumores sólidos; tratar cánceres de tumor sólidos.

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

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2, tal como por inducción de apoptosis en células cancerosas.

En otro aspecto, esta invención contempla el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades mediadas por EZH2. La invención además contempla el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad mediada por EZH2.

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

En otro aspecto se proporcionan métodos para co-administrar los compuestos inventados en la presente de Fórmula (I) con otros ingredientes activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definieron antes.

En una modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O, N, S, CR^6, o NR^7; Y es O, N, S, CR^6, o NR^7; en donde cuando X es O, S, o NR^7, Y es N o CR^6; y cuando Y es O, S, o NR^7, X es N o CR^6; y Z es CR^5. En una modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O, S, o NR^7; Y es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O o S; Y es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O o S; Y es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es O o S; Y es N; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde X es S; Y es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O, S, o NR^7; X es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O o S; X es N o CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O o S; X es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es O o S; X es N; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Y es S; X es CR^6; y Z es CR^5. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde Z es NR^8; Y es N o CR^6; y X es N o CR^6.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R es hidrógeno o metilo. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R es metilo. En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R es hidrógeno.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), en

donde R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, (C_1-C_4)alquilO(O)CNH(C_1-C_4)alquilo-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroarilo, y heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, o -CO_2(C_1-C_4)alquilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, e hidroxi(C_1-C_4)alquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es independientemente alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), o halo(C_1-C_4)alquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es independientemente metilo, *n*-propilo, trifluorometilo, o metoxi.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4).

En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 es metilo.

En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^2 es metilo.

En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 cada uno es metilo.

En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo de (C_1-C_3) o halógeno. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 es metilo o cloro. En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^4 es metilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-,

heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, -NH((C_3-C_6)cicloalquilo), -N((C_1-C_3)alquil)((C_3-C_6)cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), y -N((C_1-C_3)alquil)(heterocicloalquilo), en donde cualquiera de dicho alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, o cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-, amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es cicloalquiloxi de (C_3-C_6)- que se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es cicloalquiloxi de (C_3-C_6)- que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-, amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es heterocicloalquiloxi que se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es heterocicloalquiloxi- que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-,

amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, y tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, en donde R^a es alquilo de (C_1-C_4) o fenil(C_1-C_2)alquilo y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4).

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4); y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tetrahidropiranilo; y R^b es metilo o etilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con -N((C_1-C_2)alquilo)$_2$; y R^b es metilo o etilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo que se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo que se sustituye opcionalmente con -N((C_1-C_2)alquilo)$_2$; y R^b es metilo o etilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_8) que se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b,

-$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomados junto con el (los)átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5- o 6-miembros, fenilo, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_4) tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5- o 6-miembros, fenilo, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, o dihidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclohexilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en

donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con piperidinilo o tetrahidropiranilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que contiene 2 sustituyentes que junto con el(los) átomo (s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contienen opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que contiene 2 sustituyentes que tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que contiene 2 sustituyentes que tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo piperidinilo que se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4).

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, alquilo de (C_1-C_3), o R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_3-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o

-N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo es monocíclica. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es (C_5-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es ciclohexilmetilo que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^5 es piperidin-1-ilmetilo que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_4), fenilo, heteroarilo, y ciano, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi de (C_1-C_4), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es fenilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es piridinilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno o halógeno. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo. En una modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I),

en donde R^6 es hidrógeno o cloro. En una modalidad más específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R^6 es cloro. En otra modalidad específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es hidrógeno.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_6), fenilo, y heteroarilo, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4).

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo se sustituye opcionalmente con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 es fenilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^7 es piridinilo que se sustituye opcionalmente con -NR^aR^b o R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$SO_2NR^aR^b$, arilo, o heteroarilo.

En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_6), cicloalquilo de (C_4-C_6), heterocicloalquilo, y fenilo, en donde dicho alquilo de (C_4-C_6), cicloalquilo de (C_4-C_6), heterocicloalquilo, o fenilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, o

$-SO_2NR^aR^b$.

En una modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es $-NR^aR^b$;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclohexilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es O, S, o NR^7;

Y es N o CR^6;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es (C_5-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es -NR^aR^b;

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclohexilo, piperidinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en donde:

R es hidrógeno o metilo;

X es N o CR^6;

Y es O, S, o NR^7;

Z es CR^5;

R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o cloro;

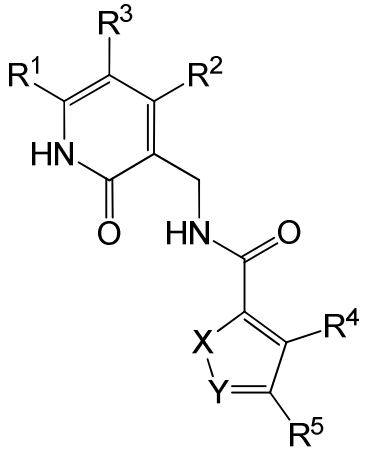
R^5 es (C_5-C_6)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo- o heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, en donde dicha porción heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo.

R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4); y

R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

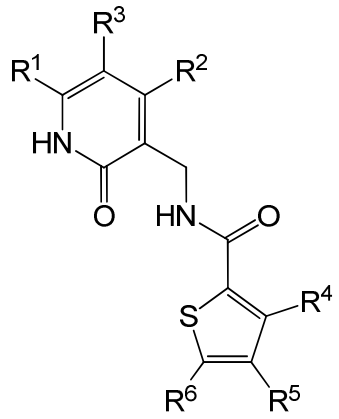
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (II):



(II)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es O, S, o NR^7; Y es N o CR^6; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es O o S y Y es N o CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es O o S y Y es CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es O o S y Y es N. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde X es S y Y es CR^6.

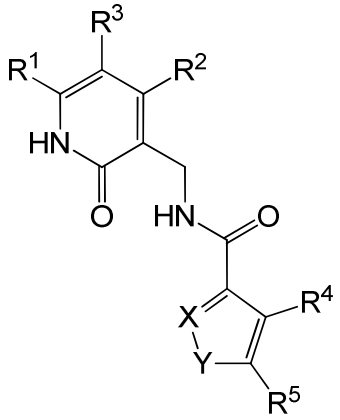
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (II)(a):



(II)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

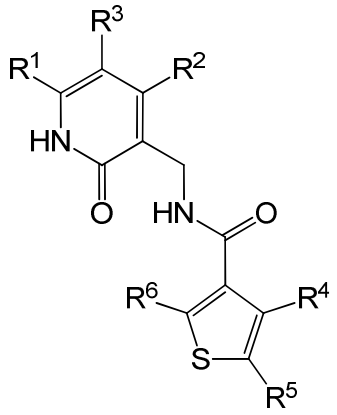
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (III):



(III)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Y es O, S, o NR^7; X es N o CR^6; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es O o S y X es N o CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es O o S y X es CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es O o S y X es N. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en donde Y es S y X es CR^6.

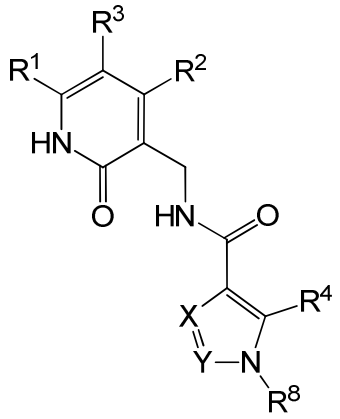
En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (III)(a):



(III)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y R^6 son como se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

En otra modalidad, esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (IV):



(IV)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, en donde X es N o CR^6; Y es N o CR^6; y R^1, R^2,

R^3, R^4, R^6, y R^8 se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en donde X es N y Y es CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (IV), en donde X es CR^6 y Y es N. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en donde X y Y cada uno es independientemente CR^6. En otra modalidad, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en donde X y Y cada uno es N.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;

3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida;

5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;

(*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida;

((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-

metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo;

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida;

(*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida;

2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida;

2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida;

4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;

5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-

metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; y

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden ser preparadas por cualquier método conveniente conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de una base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxi ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, amino ácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos,

metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos, y sulfonatos, tal como xilensulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

Las sales de los compuestos revelados contienen un ácido carboxílico o puede prepararse otro grupo funcional ácido al reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede ser formada con una base que produce un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalino térreo (especialmente de calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales formadas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, *N,N*-*bis*dehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácido básico tal como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, puede ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas deben ser consideradas una forma de un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tal como oxálico o trifluoroacetato, aunque no son por sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener el compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de éstos son incluidos dentro del alcance de la presente invención. Igualmente, se comprende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas diferentes de esas mostradas en la fórmula y estos también están incluidos en el alcance de la presente invención. Será comprendido que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos antes. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. Será comprendido que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos antes.

La invención en cuestión también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los recitados en la Fórmula (I) y los siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de

isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I.

Los compuestos de la invención presente y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos antes mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención presente. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo esos en los que se incorporan isótopos radioactivos tal como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o substrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrón), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un único fotón), todas útiles en la toma de imágenes del cerebro. Además, la substitución con isótopos más pesados, tal como deuterio (es decir, ^{2}H) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducida) y por lo tanto pueden ser preferidas en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) y los otros de esta invención pueden en general ser preparados al realizar los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

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

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

Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humedecedores, solventes, co-solventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascarantes de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglutinantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que incrementan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, surfactantes y agentes amortiguantes. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir a más de una función y pueden servir a funciones alternativas dependiendo de qué tanto del excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y destreza en la técnica para permitir que éstos seleccionen excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para el experto en la técnica los cuales describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar los excipientes apropiados aceptables farmacéuticamente. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva de manera que múltiples formas de dosis unitaria puedan ser administradas en un momento dado para lograr la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se indica anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de las mismas, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración por alguna vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica

(incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradermal). Estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo mediante la asociación del ingrediente activo con los excipientes.

Cuando se adaptan para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse como unidades individuales tales como tabletas o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite. El compuesto o la sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también pueden ser integrados en un dulce, una hostia, y/o formulación de cinta de lengua para la administración como una medicina de "rápida-disolución".

Por ejemplo para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente activo del fármaco puede ser combinado con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un portador farmacéutico molido similarmente, tal como un carbohidrato comestible, tal como por ejemplo almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservadores, dispersantes y colorantes.

Se producen cápsulas mediante la preparación de una mezcla de polvos, como se describe anteriormente y rellenando las envolturas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvos antes de la operación de relleno. Un agente disgregante o solubilizante tal como el agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. 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. Los desintegradores incluyen, sin limitación, el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Se formulan tabletas, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvos, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y presionando en

tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mediante la mezcla del compuesto, fraccionado de manera adecuada, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular mediante la hidratación con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y aplicando fuerza a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de la máquina de tabletas y el resultado son fragmentos formados de manera imperfecta fraccionados en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir su adherencia a los moldes de formación de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. El compuesto o la sal de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de fluido libre y comprimir en tabletas directamente sin experimentar los pasos de granulación o compresión. Un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera se puede proveer. Se puede añadir una materia colorante a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Se pueden preparar jarabes mediante la disolución del compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa con el sabor adecuado, mientras que se preparan elixires a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto o la sal del mismo en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Dónde sea apropiado, las formulaciones de unidad de dosis para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similar.

En la invención presente, las tabletas y las cápsulas son preferidas para el suministro de la composición farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto

de Fórmula (I) o una sal del mismo, con por lo menos un excipiente.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano. Los compuestos y composiciones de la invención se utilizan para tratar enfermedades de proliferación celular. Los estados de enfermedad que se pueden tratar por los métodos y composiciones que se proporcionan en la presente incluyen, pero no se limitan a , cáncer (se discute más abajo), enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo al injerto, enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, más no limitándose a, cirugía, angioplastia, y similares. Se aprecia que en algunos casos las células no puedan estar en un estado de hiper o hipo proliferación (estado anormal) y aún requieran tratamiento. Por ejemplo, durante la cicatrización de heridas, las células pueden proliferar "normalmente" pero se desea la mejora en la proliferación De este modo, en una modalidad, la invención en la presente incluye la aplicación a células o individuos afligidos o con aflicción inminente con cualquiera de los trastornos o estados.

Las composiciones y los métodos que se proporcionan en la presente parecen ser particularmente útiles para el tratamiento de cáncer incluyendo tumores tal como próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles en el tratamiento de tumores metastásicos o malignos. Más particularmente, los cánceres que se pueden tratar por las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a tipos de tumor tales como astrocítico, de mama, cervical, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, de pulmón, oral, de ovarios, de próstata y carcinomas y sarcomas tiroideos. Más específicamente, estos compuestos se pueden utilizar para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquial), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célulaescamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas(adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado(adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma,leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia),vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata(adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma,coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides,lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular),

colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma,adenoma hepatocelular, hemangioma; Treacto biliar: carcinoma de vejiga biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitomafibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mielomamúltiple, cordoma de tumores de células gigantes malignas, osteocrondroma (exostosis osteocartilaginoso),condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma,meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforma, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos),neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma deendometrio), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario(cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de célulasgranulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célulaescamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras,carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocíticacrónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin,enfermedad de no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Karposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma,dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. De este modo, el término "célula cancerosa" como se proporciona en la presente, incluye una célula afligida por cualquiera de las condiciones antes identificadas o relacionadas.

Los compuestos instantáneos pueden combinarse con o co-administrarse con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden mejorar la actividad o tiempo de disposición de los compuestos. Terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y el uso de por lo menos un método de tratamiento diferente. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un agente de cuidado de apoyo. En una modalidad, terapias combinadas de conformidad con la presente invención comprenden la administración de por

lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un agente quimioterapéutico diferente. En una modalidad particular, la invención comprende la administración de por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un agente anti-neoplástico. En aún otra modalidad, la presente invención comprende un régimen terapéutico en donde los inhibidores de EZH2 de esta descripción no están dentro y de ellos mismos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, la cual puede o no puede ser activa como una terapia independiente, la combinación provee un resultado terapéutico útil.

Por el término "co-administrar" y derivados del mismo como se usa en la presente se refiere a cualquier administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describió en la presente y un ingrediente o ingredientes activo adicional, conocidos por ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo tratamiento de radiación y quimioterapia. El término ingredientes o ingrediente activo adicional, como se usa en el presente, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos son administrados en una proximidad de tiempo cercana a cada otra. Además, no importa si los compuestos son administrados en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse tópicamente y otro compuesto puede administrarse oralmente.

Típicamente, cualquier agente anti-neoplástico que tiene actividad contra un tumor susceptible siendo tratado puede ser co-administrado en el tratamiento de cánceres especificados en la presente invención. Ejemplos de tales agentes pueden ser encontrados en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6a edición (Febrero 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podría discernir cuáles combinaciones de agentes serían útiles con base en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Agentes anti-neoplásticos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agentes anti-microtúbulo tales como diterpenoides y alcaloides vinca, complejos de coordinación platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y tiazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas, inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofillotoxinas; antimetabolitos tales como purina y pirimidina análogos y compuestos anti-folato; inhibidores I de topoisomerasa tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de metiltransferasa ADN tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de trayectoria de transducción de señal; inhibidores de angiogénesis tirosina cinasa no-receptor; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad contra un

neoplasma susceptible siendo tratado puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular es clínicamente compatible con terapia empleando un compuesto de la invención. Agentes anti-neoplásticos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos antitumor, agentes antimitóticos, análogos nucleósido, inhibidores de topoisomerasa I y II, análogos hormonales y hormonas; retinoides, inhibidores de histona deacetilasa; inhibidores de trayectoria de transducción de señal incluyendo inhibidores de crecimiento celular o función de factor de crecimiento, inhibidores de angiogénesis e inhibidores de otra cinasa o serina/treonina; inhibidores de cinasa dependiente de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Análogos nucleósido son esos compuestos los cuales son convertidos a trifosfatos desoxinucleótido e incorporados en replicación de ADN en lugar de citosina. ADN metiltransferasas se tornan unidas covalentemente a las bases modificadas resultando en una enzima inactiva y metilación de ADN reducida. Ejemplos de análogos de nucleósido incluyen azacitidina y decitabina las cuales se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplástico. Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento de linfoma de células-T cutáneas. HDACs modifica cromatina a través de la deacetilación de histonas. Además, éstos tienen una variedad de sustratos incluyendo numerosos factores de transcripción y moléculas de señalamiento. Otros inhibidores HDAC están en desarrollo.

Inhibidores de trayectoria de transducción de señal son esos inhibidores los cuales bloquean o inhiben un proceso químico el cual involucra un cambio intracelular. Como se usa en el presente este cambio es proliferación celular o diferenciación o supervivencia. Inhibidores de trayectorias de transducción de señal útiles en la presente invención incluye, pero no están limitados a, inhibidores de receptor tirosina cinasas, no receptor de tirosina cinasas, bloqueadores de dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3-OH cinasas, señalización mioinositol y oncogenes Ras. Inhibidores de trayectoria de transducción de señal pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los métodos descritos arriba.

Inhibidores de angiogénesis de receptor cinasa también pueden encontrar uso en la presente invención. Inhibidores de angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 son discutidos arriba con respecto a inhibidores de transducción de señal (ambos son receptores tirosina cinasas). Otros inhibidores pueden ser usados en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, los cuales no reconocen VEGFR (el receptor tirosina cinasa), pero se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina ($alfa_v$ $beta_3$) que inhiben angiogénesis; endostatina y angiostatina (no-RTK) también pueden probar utilidad en combinación

con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Varios inhibidores de receptores de factor de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos anti-sentido y aptámetros. Cualquiera de esos inhibidores del receptor del factor de crecimiento puede emplearse en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y los métodos/usos descritos en la presente. Trastuzumab (Herceptina®) es un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbitux™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen pero no están limitados a lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesilato (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Agentes anti-microtúbulo o anti-mitótico son agentes de fase específica activos contra los microtúbulos de células de tumor durante la fase de mitosis o M del ciclo celular. Ejemplos de agentes anti-microtúbulo incluyen, pero no están limitados a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anti-cáncer de fase específica que operan en las fases G_2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante unión con su proteína. Desensamblaje de la proteína parece entonces estar inhibido con mitos siendo detenida y muerte celular siguiente. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2*R*,3*S*)-*N*-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del árbol tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL®. Éste es un miembro de la familia taxano de terpenos. Éste fue aislado primero en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem, Soc., 93:2325 (1971), quien caracterizó su estructura mediante métodos cristalográficos de rayos-X y químicos. Un mecanismo para su actividad se relaciona con la capacidad del paclitaxel ara unir tubulina, inhibiendo así crecimiento celular de cáncer. Schiff et al., Proc. Natl, Acad, Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol, Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de síntesis y actividad anticancerígena de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Éste es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuelo (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de enfermedad policística de riñón (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. Tratamiento de pacientes con paclitaxel resulta en supresión de médula espinal (linajes de célula múltiple, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionado con la duración de dosificación por arriba de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars on Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2*R*,3*S*)- *N*-carboxi-3-fenilisoserina *N*-*terc*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído de la aguja del árbol de Tejo Europeo. La dosis de limitación de toxicidad de docetaxel es neutropenia.

Alcaloides de la vinca son agentes anti-neoplásticos específico de fase derivados de la planta de vincapervinca. Alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a tubulina. Consecuentemente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar en microtúbulos. Se cree que la mitosis es detenida en metafase con muerte celular siguiente. Ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque éste tiene indicación posible como una terapia de segunda línea de varios tumores sólidos, éste se indica primariamente en el tratamiento de cáncer testicular y varios linfomas incluyendo la Enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis de vinblastina.

Vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® como una solución inyectable. Vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no-Hodgkin. Alopecia y efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de vincristina y en un menor alcance, ocurren efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-

dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. Vinorelbina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatin, en el tratamiento de varios tumores sólidos, particularmente pulmón de célula no pequeña, mama avanzado y cánceres de próstata refractario de hormona. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de vinorelbina.

Complejos de coordinación de platino son agentes anticancerígenos de no-fase específica, los cuales son interactivos con ADN. Los complejos de platino entran a células de tumor, experimentan aguado y forman reticulaciones de intra e inter filamento con ADN causando efectos biológicos adversos para el tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no son limitados a, cisplatina y carboplatina.

Cisplatina, cis-diamminadicloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como una solución inyectable. Cisplatina está indicada principalmente en el tratamiento de cáncer metastático testicular y de ovario y cáncer de vejiga avanzado Los efectos secundarios de limitación de dosis primarios de cisplatina son nefrotoxicidad, los cuales pueden controlarse mediante hidratación y diuresis y ototoxicidad.

Carboplatina, platino, diammina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como una solución inyectable. Carboplatina está indicada principalmente en la primera y segunda línea de tratamiento de carcinoma de ovario avanzado. Supresión de médula ósea es la toxicidad limitante de dosis de carboplatina.

Agentes alquilantes son agentes específicos anti-cáncer no-fase y electrófilos fuertes. Generalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, para ADN a través de porciones nucleofílicas de la molécula de ADN tales como fosfato, amino, sufhidrilo, hidroxilo, carboxilo y grupos imidazol. Dicha alquilación interrumpe la función del ácido nucléico conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no están limitados a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalan y clorambucil; sulfonatos alquilo tales como busulfan, nitrosoureas tales como carmustino; y traizenos tales como dacarbazina.

Ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible comercialmente como una solución inyectable o tabletas como CYTOXAN®. Ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náusea, vómito y leucopenia son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de ciclofosfamida.

Melfalan, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o tabletas como ALKERAN®. Melfalan está indicado para el tratamiento

paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no amputable de ovario. Supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de dosis más común de melfalan.

Clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanóico está disponible comercialmente como LEUKERAN® en tabletas. Clorambucil está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. Supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de dosis más común de clorambucil.

Busulfan, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible comercialmente como MYLERAN® TABLETS. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. Supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de dosis más común de busulfán

Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como frascos individuales de material liofilizado como BiCNU®. Carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente único o en combinación con otros agentes para tumores de cerebro, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no de Hodgkin. Mielosupresión retardada es el efecto secundario de limitación de dosis más común de carmustina.

Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como como frasco individuales de material como DTIC-Dome®. Dacarbacina está indicado para el tratamiento de melanoma maligno metastático y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de Enfermedad de Hodgkin. Náusea, vómito y anorexia son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de dacarbacina.

Antibióticos anti-neoplásticos son agentes de no-fase específica, que está unido o intercala con ADN. Generalmente, tal acción resulta en complejos de ADN estable o ruptura del filamento, lo cual interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes anti-neoplásticos de antibiótico incluyen, pero no están limitados a, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. Dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y rabdomiosarcoma. Náusea, vómito y anorexia son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de dactinomicina.

Daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. Daunorubicina está indicada para inducción de remisión en el

tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de daunorubicina.

Doxorubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de doxorubicina.

Bleomicina, una mezcla de antibióticos de glicopéptido citotóxico aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. Bleomicina está indicado como un tratamiento paliativo, como un agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de célula escamosa, linfomas y carcinomas testiculares. Toxicidades cutáneas y pulmonares son los efectos secundarios de limitación de dosis más comunes de bleomicina.

Inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

Epipodofilotoxinas son agentes anti-neoplásticos específico de fase derivados de la planta de mandrágora. Células que afectan típicamente las epipodofilotoxinas en las fases S y G_2 del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN causando ruptura del filamento de ADN. Las rupturas del filamento se acumulan y sigue muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-etilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y es conocido comúnmente como VP-16. Etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres de pulmón de célula no-pequeña y testicular. Mielosupresión es el efecto secundario más común de etopósido. La incidencia de leucopenialeucopenia tiende a ser más severa que trombocitopenia.

Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y es conocido comúnmente como VM-26. Tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños. Mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis más común de tenipósido. Tenipósido puede inducir ambos leucopenialeucopenia y trombocitopenia.

Agentes neoplásticos antimetabolitos son agentes anti-neoplásticos específicos de fase que actúan como fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante inhibición de síntesis de

ADN o mediante inhibición de síntesis de base de purina o pirimidina y limitando así la síntesis de ADN. Consecuentemente, la fase S no procede y sigue muerte celular. Ejemplos de agentes anti-neoplásticos antimetabolito incluyen, pero no están limitados a, fluorouracil, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, está disponible comercialmente como fluorouracil. La administración de 5-fluorouracil conduce a inhibición de síntesis de timidilato y también está incorporado en ambos ARN y ADN. El resultado generalmente es muerte celular. 5-fluorouracil está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Mielosupresión y mucositis son efectos secundarios de limitación de dosis de 5-fluorouracil. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1*H*)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que citarabina exhibe especificidad de fase celular en fase-S inhibiendo alargamiento de cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en el crecimiento de cadena ADN. Citarabina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). Citarabina induce leucopenialeucopenia, trombocitopenia y mucositis.

Mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. Mercaptopurina exhibe especificidad de fase celular en la fase-S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. Mercaptopurina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Mielosupresión y mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de mercaptopurina a grandes dosis. Una mercaptopurina útil análoga es azatioprina.

Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. Tioguanina exhibe especificidad de fase celular en la fase-S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. Tioguanina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Mielosupresión, incluyendo leucopenialeucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario de limitación de dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, efectos secundarios gastrointestinales ocurren y pueden ser limitantes de dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fludarabina fosfato y cladribina.

Gemcitabina, monoclorhidrato de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (β-isómero), está disponible comercialmente como GEMZAR®. Gentamicina exhibe especificidad de fase celular en la

fase S bloqueando la progresión de células a través del límite G1/S. Gemcitabina está indicada en combinación con cisplatin en el tratamiento de cáncer de pulmón de célula no-pequeña avanzado localmente y solo en el tratamiento de cáncer pancreático avanzado localmente. Mielosupresión, incluyendo leucopenialeucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario de limitación de dosis más común de la administración de gemcitabina.

Metotrexato, ácido *N*-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. Metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase-S inhibiendo la síntesis de ADN, reparación y/o replicación a través de la inhibición de ácido dihidrofólico reductasa el cual se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Metotrexato está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no-Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de administración de metotrexato.

Camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o bajo desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. La actividad citotóxica de camptotecinas se cree que está relacionada a su actividad Inhibidora de Topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no están limitadas a irinotecan, topotecan y las varias formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina descritas abajo.

Irinotecan HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable de CAMPTOSAR®.

Irinotecan es un derivado de camptotecina la cual se une, junto con su metabolito activo SN-38, a la topoisomerasa I – complejo de ADN. Se cree que la citotoxicidad ocurre como un resultado de rupturas de filamentos dobles irreparables causadas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN : irintecan o SN-38 complejo ternario con enzimas de replicación. Irinotecan está indicado para el tratamiento de cáncer metastático del colon o recto. Los efectos secundarios de limitación de dosis de irinotecan HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia y efectos GI, incluyendo diarrea.

Topotecan HCl, monoclorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecan es un derivado de camptotecina la cual se une al complejo de la topoisomerasa I - ADN y evita recombinación de ruptura de filamento individual causada por Topoisomerasa I en respuesta a cepas torsionales de la molécula de ADN. Topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer de

pulmón de célula pequeña. El efecto secundario de limitación de dosis de topotecan HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), dependiendo de la condición a ser tratada, la vía de administración y la edad, el peso y la condición del paciente o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen un cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se indica anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de las mismas, de un ingrediente activo. Además, estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos que se conocen bien en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración por alguna vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradermal). Estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo mediante la asociación de un compuesto de fórmula (I) con el(los) portador(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

Se producen cápsulas mediante la preparación de una mezcla de polvos, como se describe anteriormente y rellenando las envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvos antes de la operación de relleno. Un agente disgregante o solubilizante tal como el agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también se puede añadir para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. 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. Los desintegradores incluyen, sin limitación, el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Se formulan tabletas, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvos, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y presionando en tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mediante la mezcla del compuesto, fraccionado de manera adecuada, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por medio de moldes de formación de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de fluido libre y comprimir en tabletas directamente sin experimentar los pasos de granulación o compresión. Un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera se puede proveer. Se puede añadir una materia colorante a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma de dosis unitaria de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula (I). Se pueden preparar jarabes mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con el sabor adecuado, mientras que se preparan elixires a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de unidad de dosis para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo o incrustando material de partículas en polímeros, cera o similar.

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

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral

incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos y solutos que hacen la composición isotónica con la sangre del destinatario indicado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y frascos sellados y pueden ser almacenadas en una condición seca por congelamiento (liofilizada) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse suspensiones y soluciones de la inyección extemporáneas de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes de sabor.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del destinatario indicado, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración y finalmente estará bajo el criterio del encargado que prescribe el medicamento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de anemia generalmente estará en el intervalo de 0.001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, de manera adecuada en el intervalo de .01 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día será de manera adecuada de 7 a 700 mg y esta cantidad puede ser dada en una sola dosis por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o seis) sub-dosis por día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc. como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) *per se*. Se investiga que dosis similares podrían ser apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones que se mencionaron arriba.

Definiciones

Los términos son utilizados dentro de sus significados aceptados. Las definiciones siguientes pretenden clarificar, pero no limitar, los términos definidos.

Como se usa en la presente, the término "alquilo" representa una porción de hidrocarburo saturado, recto o ramificado que tiene un número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo de (C_1-C_6)" se refiere a una porción alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilos ejemplares incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, y hexilo.

Cuando el término "alquilo" se utiliza en combinación con otros grupos sustituyentes, tal como "halo(C_1-C_4)alquilo", "hidroxi(C_1-C_4)alquilo" o "aril(C_1-C_4)alquilo-", el término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, o recta divalente en donde el punto de unión es a través de la porción alquilo. El término "halo(C_1-C_4)alquilo" pretende significar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena recta o ramificada. Ejemplos de los grupos "halo(C_1-C_4)alquilo" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a , -CF_3 (trifluorometilo), -CCl_3 (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo. Ejemplos de los grupos "aril(C_1-C_4)alquilo-" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo), 1-metilbencilo (1-feniletilo), 1,1-dimetilbencilo (1-fenilisopropilo), y fenetilo (2-feniletilo). Ejemplos de grupos "hidroxi alquilo de (C_1-C_4)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, e hidroxiisopropilo.

Cuando el término "alquenilo" (o "alquenileno") se utiliza se refiere a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contiene el número especificado de átomos de carbono y por lo menos 1 y hasta 5 enlaces dobles de carbono-carbono. Ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido en lo anterior, unido a través de un átomo de oxígeno enlazante. El término "alcoxi de (C_1-C_4)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos un átomo de oxígeno enlazante. Grupos ejemplares de "alcoxi de (C_1-C_4)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi, y *t*-butoxi.

Cuando se usa "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono. De este modo, por ejemplo, el término "cicloalquilo de (C_3-C_8)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Grupos ejemplares de "cicloalquilo de (C_3-C_8)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente, el término"cicloalquiloxi" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, definido en lo anterior, unido a través de un átomo de oxígeno enlazante. Grupos ejemplares de "cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-" útiles en la presente invención incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

Como se usa en la presente, el término "bicicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado, puenteado, fusionado o espiro que contiene el número especificado

de átomos de carbono. Grupos ejemplares de "bicicloalquilo de (C_6-C_{10})" incluyen, pero no se limitan a biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, octahidropentalenilo, biciclo[4.2.0]octilo, decahidronaftalenilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[3.4]octilo, espiro[2.5]octilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[3.5]nonilo, y espiro[4.5]decilo.

El término "halógeno" y "halo" representan sustituyentes de cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende representar el radical -OH.

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o porción que comprende un radical no aromático, monovalente monocíclico o bicíclico, que es saturado o parcialmente saturado, que contiene 3 a 12 átomos del anillo, que incluye 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del nitrógeno, oxígeno, y azufre, incluyendo N-óxidos, óxido de azufre , y dióxidos. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos útiles en la presente invención incluyen pero no se limitan a , aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, octahidro-1*H*-indolilo, hexahidro-1*H*-indolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, hexahidro-1*H*-isoindolilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azaespiro[4.5]decanilo, azaespiro[4.5]decenilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azaespiro[5.5]undecenilo, azabicilo[3.2.1]octilo, azabicilo[3.3.1]nonilo, azabicilo[4.3.0]nonilo, oxabicilo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiranilo, y 1,5,9-triazaciclododecilo.

Como se usa en la presente, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o porción que comprende un radical monocíclico no aromático, monovalente, el cual es saturado o parcialmente insaturado, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, el cual incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatiolanilo, 1,4-oxatianilo y 1,4-ditianilo.

Como se usa en la presente, el término"heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo que contiene un radical heterocicloalquilo, definido en lo anterior, unido a través de un átomo de oxígeno enlazante. Ejemplos ilustrativos de los grupos heterocicloalquiloxi útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aziridiniloxi, azetidiniloxi, pirrolidiniloxi, pirazolidiniloxi,

pirazoliniloxi, imidazolidiniloxi, imidazoliniloxi, oxazoliniloxi, tiazoliniloxi, tetrahidrofuraniloxi, dihidrofuraniloxi, 1,3-dioxolaniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, tetrahidropiraniloxi, dihidropiraniloxi, 1,3-dioxaniloxi, 1,4-dioxaniloxi, 1,3-oxatiolaniloxi, 1,3-oxatianiloxi, 1,3-ditianiloxi, hexahidro-1*H*-1,4-diazepiniloxi, azabicilo[3.2.1]octiloxi, azabicilo[3.3.1]noniloxi, azabicilo[4.3.0]noniloxi, oxabicilo[2.2.1]heptiloxi, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiraniloxi, y 1,5,9-triazaciclododeciloxi.

El término "arilo" se refiere a grupos bicíclicos monocíclicos o fusionados que tienen 6 a 14 átomos de carbono y que tienen por lo menos un anillo aromático que cumple con las Reglas de Hückel. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, indenilo, azulenilo, fluorenilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radial hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo N-óxidos. Heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 8 heteroátomos. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 10 átomos del miembro. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 6 átomos del miembro (carbonos y heteroátomos). Heteroarilos ejemplares de 5- o 6-miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tioefenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo. Otros grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo.

Como se usa en la presente, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como es utilizado en la presente, el término "opcionalmente" significa que los

acontecimientos subsiguientemente descritos pueden o no pueden ocurrir, e incluyen ambos acontecimientos que ocurren y los acontecimientos que no ocurren.

Como se utiliza en la presente, a menos que se defina de otra forma, la frase "opcionalmente sustituido" o sus variaciones denotan una sustitución opcional, incluyendo grados múltiples de sustitución, con uno o o más grupo sustituyentes. La frase no se debe interpretar como duplicativa de las sustituciones en la presente descritas y mostradas.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento", se refiere a aliviar la condición especificada, eliminando o reduciendo uno o más síntomas de la condición, desacelerando o eliminando el inicio o la progresión de la condición, y previniendo o demorando la reaparición de la condición en un sujeto anteriormente afligido o diagnosticado.

Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador, o médico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no ha recibido tal cantidad, tiene como resultado un tratamiento mejorado, la curación, la prevención, o la mejora de una enfermedad, del desorden, o del efecto secundario, o una disminución en la tasa del avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal. Para el uso en la terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula (I), así como las sales del mismo, pueden ser administradas como la sustancia química cruda. Adicionalmente, el ingrediente activo puede ser presentado como una composición farmacéutica.

Preparación de compuestos

Abreviaturas

Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
$CHCl_3$	cloroformo
CH_3CN	acetonitrilo
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
CuBr	bromuro de cobre (I)
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano

DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
ES	electroaspersión
Et_2O	dietil éter
EtOH	Etanol
h	hora(s)
H_2	gas hidrógeno
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
H_2O	agua
H_2SO_4	ácido sulfúrico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
I_2	yodo
$In(OTf)_3$	trifluorometansulfonato de indio (III)
KOEt	etóxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida espectrometría de masa
$LiClO_4$	perclorato de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me_3OBF_4	tetrafluoroborato de trimetiloxonio
MeOH	metanol
$MgCl_2$	cloruro de magnesio
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masa
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
NaCl	cloruro de sodio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio

$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaOMe	metóxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$Na_2S_2O_3$	tiosulfato de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NH_3	amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OAc	acetato de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NIS	*N*-yodosuccinimida
NMM	*N*-metilmorfolina
PCl_5	pentacloruro de fósforo
Pd/C	paladio en carbono
$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
$POCl_3$	cloruro de fosforilo
PtO_2	óxido de platino
RT	temperatura ambiente
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
TBME	*terc*-butil metil éter
t-BuOH	*terc*-butanol
t-BuOK	*terc*-butóxido de potasio
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
$Ti(OCH(CH_3)_2)_4$	isopropóxido de titanio(IV)
TFA	ácido trifluoroacético
Xantphos	(9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
$Zn(OTf)_2$	trifluorometansulfonato de zinc

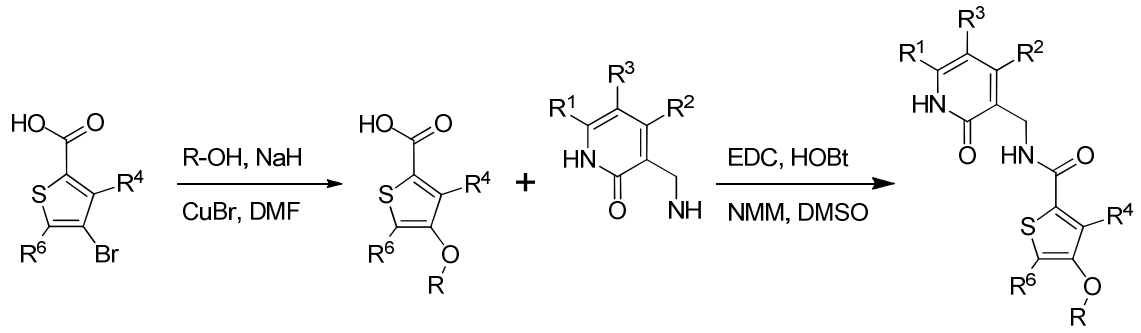
Esquemas de Síntesis Genérica

Los compuestos de esta invención pueden ser hechos por una variedad de métodos, incluyendo métodos de síntesis, estándar y bien conocidos. Los métodos de síntesis generales e ilustrativos son indicados en lo siguiente y entonces específicos de la invención son preparados en los ejemplos de trabajo. El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente no es compatible con los métodos de síntesis descritos en la presente, el sustituyente puede ser protegido con un grupo protector conveniente que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede ser removido en un punto conveniente en la secuencia de la reacción para proporcionar un intermediario deseado o compuesto objetivo. En todos los esquemas descritos en lo siguiente, los grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos son empleados cuando son necesarios de acuerdo con los principios generales de la química de síntesis. Los grupos protectores son manipulados de acuerdo con los métodos estándar de la síntesis orgánica (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporado como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos son removidos en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución debe ser consistente con la preparación de los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o son formados de materiales de partida disponibles en el comercio usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 o métodos análogos. Un alcohol apropiadamente sustituido se acopla a un ácido 4-bromo-tiofen-2-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regiosómero) por medio de una reacción mediada por cobre para producir un tiofeno sustituido con alcoxi. El acoplamiento del ácido carboxílico con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 1

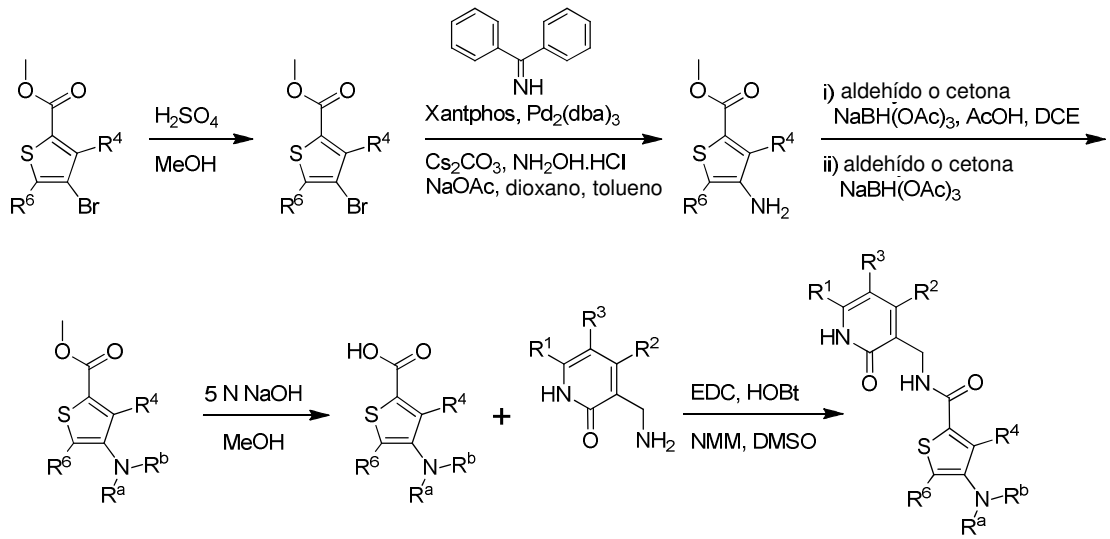
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 2 o métodos análogos. La esterificación de un ácido 4-bromo-tiofen-2-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regiosómero) proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acoplamiento mediada por paladio con una imina de benzofenona produce el aminotiofeno. Las alquilaciones reductivas sucesivas del grupo amino con los aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos proporciona las aminas sustituidas. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 2

Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)

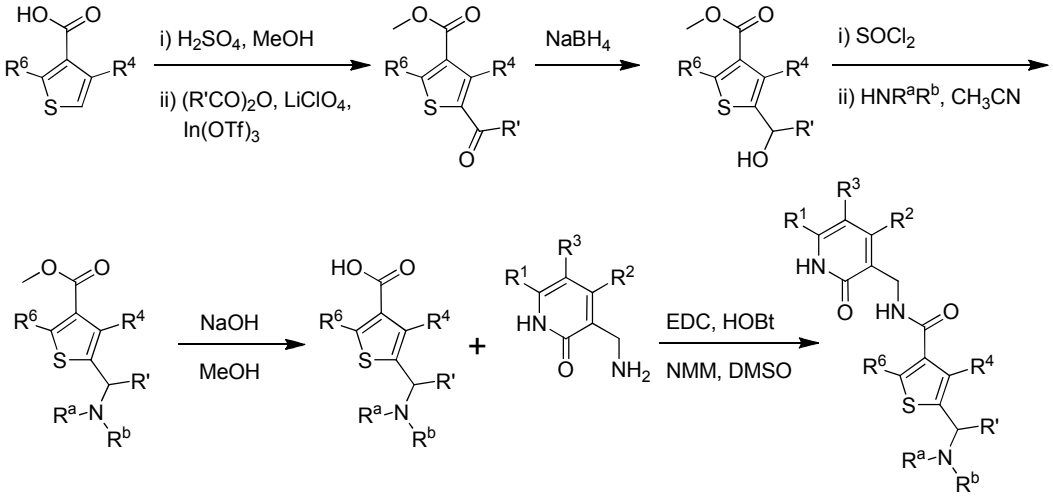


Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 3 o métodos análogos. La esterificación de un ácido tiofen-3-carboxílico apropiadamente

sustituido (o su regiosómero) proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acilación mediada por indio con un anhídrido apropiadamente sustituido (o acilcloruro) produce el 5-aciltiofeno. La reducción de la cetona, seguido por la conversión del alcohol al cloruro correspondiente con el tionilcloruro y desplazamiento posterior con aminas apropiadamente sustituidas (o alcoholes) produce los derivados sustituidos. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 3

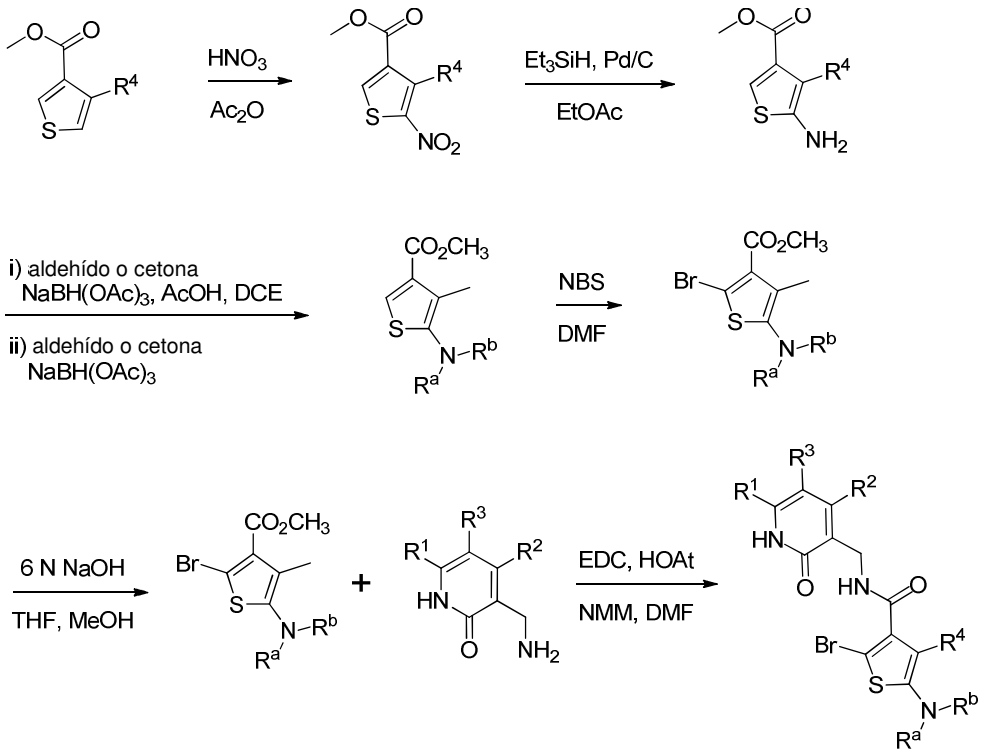
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 4 o métodos análogos. La nitración de un 4-tiofen-3-carboxilato apropiadamente sustituido, seguido por la reducción del grupo nitro proporciona los aminotiofenos correspondientes. Las alquilaciones reductivas sucesivas del grupo amino con los aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos proporciona las aminas sustituidas. La bromación en el anillo tiofeno produce los bromotiofenos correspondientes. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 4

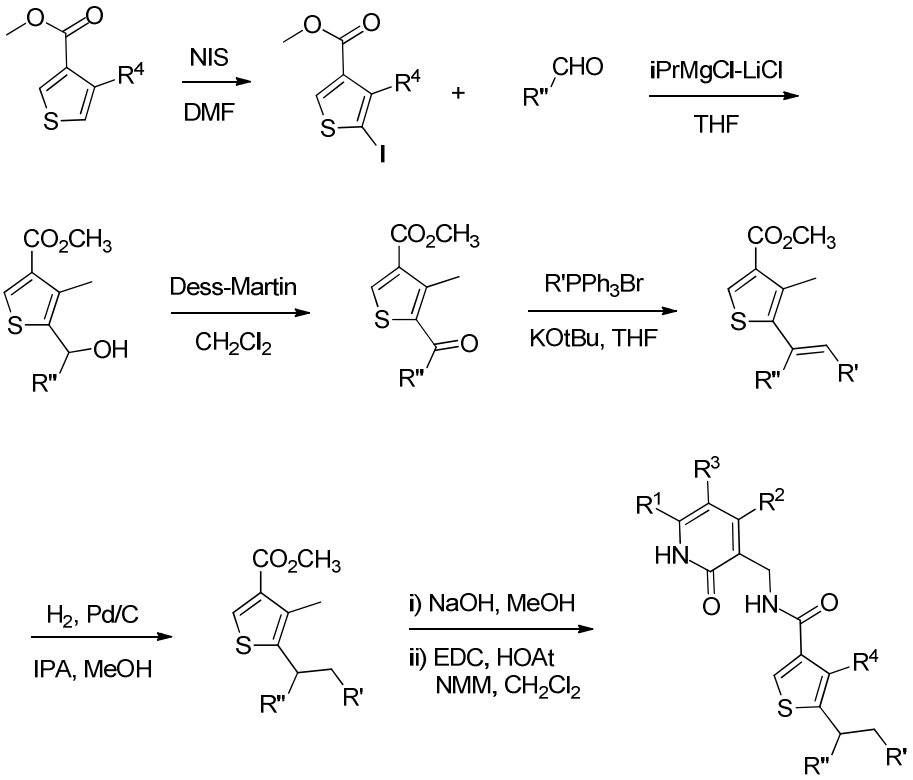
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 5 o métodos análogos. La yodación de un 4-tiofen-3-carboxilato apropiadamente sustituido proporciona el yodotiofeno correspondiente. Un acoplamiento mediado por cobre de un aldehído apropiadamente sustituido, seguido por la oxidación del alcohol resultante proporciona la tiofen-cetona correspondiente. Una olefinación de Wittig, seguido por la reducción de un doble enlace proporciona el tiofeno sustituido correspondiente. La saponificación del éster, seguido por el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 5

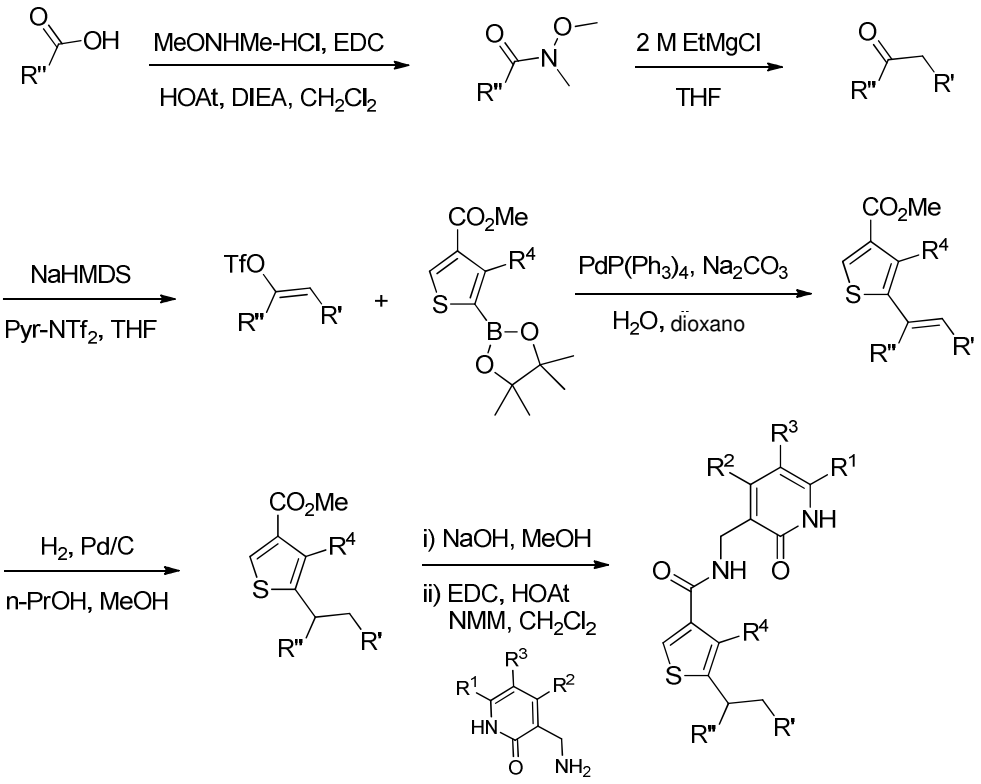
Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) del Esquema 5 se pueden preparar también de acuerdo con el Esquema 6 o métodos análogos. La conversión de un ácido carboxílico apropiadamente sustituido a su amida de Weinreb correspondiente, seguido por tratamiento con un reactivo de Grignard de alquilo proporciona la cetona sustituida correspondiente. La formación del viniltriflato, seguido por un acoplamiento cruzado mediado por paladio con un tiofenboronato apropiadamente sustituido proporciona el tiofeno sustituido correspondiente. La reducción del doble enlace, seguido por la saponificación del éster y acoplamiento del del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida produce los compuestos de la Fórmula (I).

ESQUEMA 6

Síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I)



Experimentales

Las siguientes pautas se aplican a todos los procedimientos experimentales que se describen en la presente. Todas las reacciones se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno utilizando cristalería secada en horno, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas del baño), y son aproximadas. El aire y líquidos sensibles a la humedad se transfirieron por medio de una jeringa. Los reactivos se utilizaron conforme se recibían. Los solventes utilizados fueron aquéllos que se nombran como "anhidros" por los vendedores. Las molaridades nombradas para los reactivos en soluciones son aproximadas, y se utilizaron sin titulación anterior contra un estándar correspondiente. Todas las reacciones se agitaron por medio de una barra agitadora, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento se realizó utilizando baños de calentamiento que contienen aceite de silicio, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones que se realizaron por irradiación por microondas (0 – 400 W a 2.45 GHz) se realizaron de esta forma utilizando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con frascos EXP de microondas Biotage (0.2 – 20 mL) y septos y tapas. Los niveles de irradiación utilizados (es decir, altos normales, bajos) basados en la carga iónica y solvente se basaron en las especificaciones del

vendedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C se realizó utilizando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y sulfato de sodio utilizados como agentes de secado fueron de grado anhidro, y se utilizaron de manera intercambiable. Los solventes descritos como removidos "*in vacuo*" o "bajo presión reducida" se hicieron de esta manera por evaporación giratoria.

La cromatografía en gel de sílice en fase normal preparativa se llevó a cabo utilizando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o ISCO Gold (4 g-330 g), o un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g – 3-00g), o un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10g – 100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se realizó utilizando una columna YMC-pack (ODS-A 75x30mm) como fase sólida, a menos que se indique de otra forma. Una fase móvil de 25mL/min A (CH_3CN-0.1% TFA): B (agua-0.1% TFA), 10-80% de gradiente A (10 min) se utilizó con detección de UV a 214 nM, a menos que se indique lo contrario.

Un espectrómetro de masa cuadrupolar sencillo PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se operó utilizando ionización por electroaspersión en el modo de detección de iones positivos. El gas de nebulización se generó de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, USA) y se suministró a 448159.22 Pascales y el gas de cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado desde un recipiente de nitrógeno líquido de Dewar a 344737.86 Pascales. El voltaje aplicado a la aguja de electroaspersión fue de 4.8 kV. El orificio se fijó a 25 V y el espectrómetro de masa se escaneó a una velocidad de 0.5 escaneo/seg utilizando una masa de paso de de 0.2 amu y recolectando datos de perfil.

Método A LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masa utilizando un aparato de muestras CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringa Hamilton de 10 uL que realizó la inyección en una válvula de inyección de 10 puertos Valco. La bomba de HPLC fue una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) operada a 0.3 mL/min y un gradiente lineal de 4.5% A a 90% B en 3.2 min. con una permanencia de 0.4 min. La fase móvil se compuso de 100% (H_2O 0.02% TFA) en un recipiente A y 100% (CH_3CN 0.018% TFA) en un recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna fueron 1 mm x 40 mm. La detección fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Método B, LCMS. Alternativamente, un sistema HPLC analítico Agilent 1100 con LC/MS se utilizó y operó a 1 mL/min y un gradiente lineal 5% A a 100% B en 2.2 min con una permanencia de 0.4 min. La fase móvil se compuso de 100% (H_2O 0.02% TFA) en un recipiente A y 100% (CH_3CN 0.018% TFA) en un recipiente B. La fase estacionaria fue Zobax (C8) con un tamaño práctico de 3.5 um y las dimensiones de la columna fueron 2.1 mm x 50 mm. La detección

fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Método C, LCMS. Alternativamente, se utilizó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 × 4.6 mm, 5 μm). HPLC se realizó en un sistema Agilent-1200 serie UPLC equipado con columna Zorbax SB-C18 (50 × 4.6 mm, 1.8 μm) eluyendo con CH_3CN: Regulador de pH de NH_4OAc. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

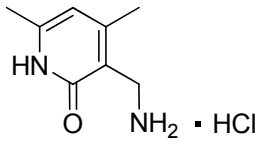
Los espectros de ^{1}H-RMN se registraron a 400 MHz utilizando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con administrador ACD Spect v. 10 utilizado para reprocesamiento. Las multiplicidades que se indican son: s=singlete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, quint= quinteto, sxt= sexteto, m=multiplete, dd = doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes etc. y br indica un seña amplia. Todas las RMNs en DMSO-d_6 a menos que se indique lo contrario.

HPLC analítica: Los productos se analizaron por el sistema de Cromatografía Analítica Agilent 1100, con columna 4.5 x 75 mm Zorbax XDB-C18 (3.5 um) a 2 mL/min con un gradiente de 4 min de 5% de CH_3CN (0.1% de ácido fórmico) a 95% de CH_3CN (0.1% de ácido fórmico) en H_2O (0.1% de ácido fórmico) y una permanencia de 1 min.

INTERMEDIARIOS

Intermediario 1

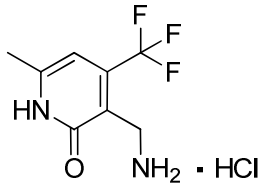
Clorhidrato de 3-(Aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona



Pd/C (10%) (3.24 g) se cargó en una botella de Parr seca de 2 L y se agregó una pequeña cantidad de AcOH. A continuación se agregó 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro- piridin-3-carbonitrilo (30 g, 202.7 mmoles), NaOAc (30.75 g, 375.0 mmoles), PtO_2 (0.218 g), y AcOH (1 L). La botella se tapó, se colocó en un aparato de Parr, y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (689475.72 Pascales) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El solvente se removió para dar un residuo que se trató con 150 mL de HCl conc., y los sólidos formados se filtraron. El filtrado amarillo se concentró. Al compuesto crudo se le agregaron 30 mL de HCl conc. y 150 mL de EtOH, los contenidos se enfriaron a 0 °C, y se agitaron a 0 °C durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con EtOH frío, Et_2O, y se secaron. El producto se recolectó como 36 g. Este lote se combinó con otros lotes preparados en escalas más chicas y se trituraron con Et_2O para dar 51 g del compuesto del título puro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 8.13 (br s, 3 H) 5.93 - 6.01 (m, 1 H) 3.72- 3.80 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H).

Intermediario 2

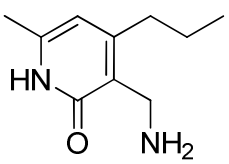
Clorhidrato de 3-(Aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1*H*)-piridinona



A una botella de Parr de 500 mL seca equipada con entrada de nitrógeno se agregaron NaOAc (1.502 g, 18.30 mmoles), 10% Pd/C (1.579 g, 0.742 mmoles), PtO_2 (0.011 g, 0.049 mmoles) y una pequeña cantidad de AcOH para humedecer los catalizadores, bajo una corriente de nitrógeno. A continuación se agregó 2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo (2.0 g, 9.89 mmoles) seguido por AcOH (175 mL) mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se sellaron, se colocaron en una agitador de Parr, y se hicieron reaccionar a 275790.29 Pascales de H_2 durante 6 hr ca., manteniendo la presión de H_2 entre 137895.14 y 275790.29 Pascales (el recipiente se rellenó dos veces). El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y la almohadilla del filtro se lavó además con una pequeña cantidad de AcOH. Los volátiles se removieron *in vacuo* para producir un residuo, que se secó bajo alto vacío durante 45 min. El sólido se suspendió en HCl conc. (12 mL), se agitó y se filtró. El filtrado claro se concentró *in vacuo* y el residuo se secó bajo alto vacío. El sólido recolectado se suspendió en HCl conc. (2 mL) y se diluyó con EtOH (13 mL). Los contenidos se agitaron y se almacenaron a 0 °C ca. (congelador) durante 30 min para dar un sólido blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOH frío (5 mL). El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante 1 h para dar clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1*H*)-piridinona (0.95 g, 40%). LCMS ES (M+H) = 206.9. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 3.40 - 3.62 (m, 2 H), 3.87 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 8.12 - 8.37 (m, 3 H).

Intermediario 3

3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona



a) 6-Metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo

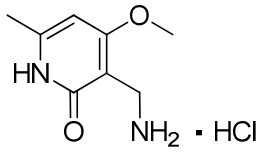
A una solución de DMSO (300 mL) que contiene *t*-BuOK (20 g, 178 mmoles) y cianoacetamida (16.5 g, 196 mmoles) se agregó (3*E*)-3-hepten-2-ona (20 g, 178 mmoles), y los contenidos se agitaron a TA durante 30 min. *t*-BuOK adicional (60 g, 534 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de oxígeno durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H_2O, y luego 5 volúmenes de 4 N HCl, que se agregaron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (10 g, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.25 – 12.40 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 – 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

b) Clorhidrato de 3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona

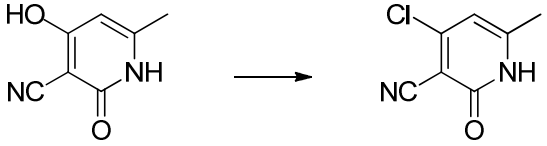
A una solución de THF enfriada con baño de hielo (100 mL) de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (3 g, 17 mmoles) se agregó $NaBH_4$ (1.5 g, 39.2 mmoles) y I_2 (4.3 g, 17 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se calentó a reflujo durante 3h, y luego se dejó enfriar a TA. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se acidificó por adición lenta de 6 N HCl (1 mL). La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona como un sólido (1.2 g, 60%). LCMS ES (M+H) = 181.1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 – 7.95 (br s, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.80 – 3.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.43 – 1.49 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

Intermediario 4

Clorhidrato de 3-(Aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona



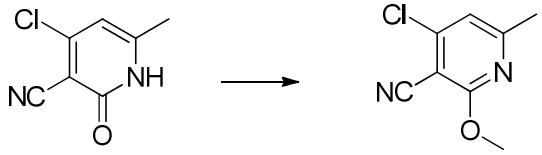
a) 4-Cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



A una solución agitada de PCl_5 (18.03 g, 87 mmoles) en $CHCl_3$ (100 mL) se agregó

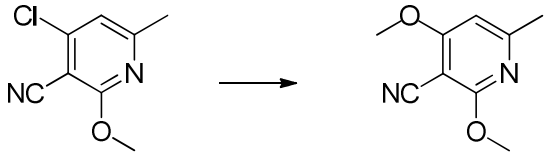
$POCl_3$ (8.07 mL, 87 mmoles), seguido por 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (10 g, 66.6 mmoles). La suspensión resultante se calentó a 72 °C hasta la desaparición del material de partida (por LCMS). El volumen de reacción se redujo por aproximadamente 1/2 *in vacuo*, tiempo en el cual la mezcla se vertió en hielo/agua con agitación vigorosa. El nitrógeno se hizo fluir sobre la mezcla durante 1 h para remover los volátiles y producir una suspensión. Los sólidos se filtraron, se lavaron con una pequeña cantidad de agua y se secaron bajo vacío durante la noche. El sólido aislado (9.7 g) se diluyó con EtOH (97 mL) y la mezcla se calentó durante 30 min, luego se dejó enfriar a TA durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío para dar 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (4.37 g, 18.15 mmoles, rendimiento al 27.2 %, est. 70% de pureza). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (br. s., 1H), 6.54 (s, 1H), 2.28 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 168.9.

b) 4-Cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo



A una suspensión agitada de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2.96 g, 17.56 mmoles) en DCM (100 mL) se agregó Me_3OBF_4 (3.25 g, 21.95 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h, tiempo en el cual se agregó 1 N NaOH/agua con hielo (150 mL). La mezcla se agitó durante ~20 min. La capa orgánica se removió, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM y tolueno y se purificó dos veces por cromatografía instantánea (Isco 40 g y 80 g de columna de sílice; Gradiente B: 5-40%; A: heptano, B: EtOAc) para producir 4-cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.10 g, 5.90 mmoles, rendimiento al 33.6 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 3H), 2.45 - 2.49 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 183.

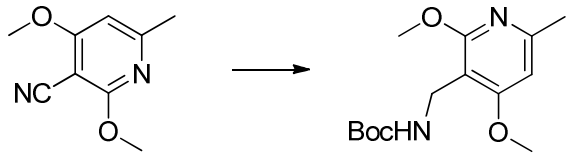
c) 2,4-Dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo



A una suspensión de 4-cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.10 g, 6.02 mmoles) en MeOH (10 mL) se agregó NaOMe (0.5 M en MeOH, 48.2 mL, 24.10 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 1 h (suspensión lentamente disuelta). La reacción se

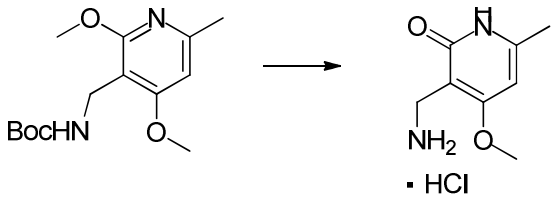
enfrió en un baño con hielo durante 5 min, luego se agregó AcOH (1.379 mL, 24.10 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo en el cual los volátiles se removieron *in vacuo*. El sólido blanco se diluyó con agua para formar una suspensión y se agregó $NaHCO_3$ saturado (1-2 mL). Los sólidos se filtraron y se lavaron con una pequeña cantidad de agua para dar 2,4-dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.03 g, 5.66 mmoles, rendimiento al 94 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.39 - 2.47 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 179.

d) ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-Butilo



A una solución de 2,4-dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo (1.03 g, 5.78 mmoles) en MeOH (25 mL) y THF (25 mL) se agregó TEA (4.03 mL, 28.9 mmoles) y Boc_2O (4.03 mL, 17.34 mmoles). La mezcla se colocó en un reactor de H-Cube (cartucho de níquel Raney, 1 mL/min, 275790.29 Pascales) y se calentó a 40 ºC durante 24 h, tiempo en el cual se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por medio de cromatografía de columna instantánea (40 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-75%; A:heptano. B: EtOAc para dar ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (950 mg, 3.23 mmoles, rendimiento al 55.9 %) como un sólido blanco (después de la trituración con Et_2O). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.61 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ 283.

e) Clorhidrato de 3-(Aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona

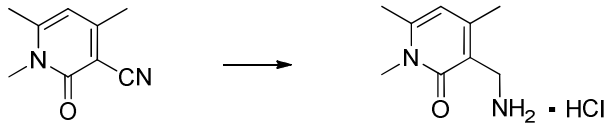


Una solución de ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0.95 g, 3.36 mmoles) en 4 M HCl en 1,4-dioxano (10.09 ml, 40.4 mmoles) se calentó a 90 ºC hasta que el material de partida se consumió (por LCMS). Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo resultante se trató con EtOH (15 mL). Un sólido blanco se precipitó. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el residuo se trató con TBME y se concentró (2x) para proporcionar

clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (638mg, 2.96 mmoles, rendimiento al 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 3H), 6.20 (s, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 3H), 3.72 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.16 - 2.30 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 169.

Intermediario 5

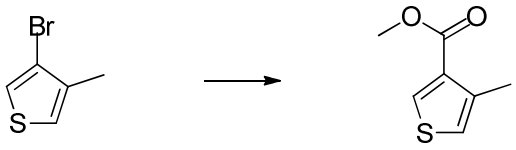
Clorhidrato de 3-(Aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1*H*)-ona



Una botella de Parr de 500 mL seca se cargó con NaOAc (1.871 g, 22.81 mmoles), Pd/C (1.968 g, 0.925 mmoles) y PtO_2 (0.014 g, 0.062 mmoles). Se agregó una pequeña cantidad de AcOH para humedecer los catalizadores. 1,4,6-Trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (2.0g, 12.33 mmoles) se disolvió en AcOH (175 mL) [nota: el calentamiento fue necesario para lograr la disolución completa]. La solución caliente se agregó a la botella de Parr. La botella de Parr se mantuvo bajo nitrógeno durante las transferencias del reactivo. La mezcla de reacción se agitó a 275790.29 Pascales de H_2 durante aproximadamente 1 h. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó reposar bajo H_2 (275790.29 Pascales) durante la noche. Al siguiente día la agitación comenzó hasta que se detuvo el consumo de H_2. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó reposar bajo H_2 (275790.29 Pascales) durante 1 h, tiempo en el cual la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con una pequeña cantidad de AcOH. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en HCl concentrado (12 mL). El NaCl sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en HCl concentrado (1 mL) y se diluyó además con EtOH (13 mL). El matraz se raspó y se enfrió para dar un sólido blanco. La mezcla se enfrió en un congelador durante 30 min, tiempo en el cual se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH frío (5 mL). Los sólidos recolectados se secaron bajo vacío (45 °C) para proporcionar clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetil-2(1*H*)-piridinona (1.10g, 5.43 mmoles, rendimiento al 44.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.78 (q, *J* = 5.73 Hz, 2 H) 6.14 (s, 1 H) 8.15 (br. s., 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 150.1.

Intermediario 6

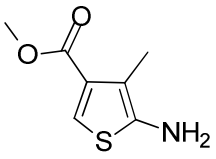
4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



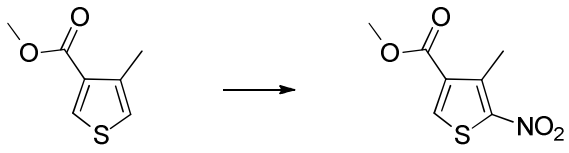
A una solución de 3-bromo-4-metiltiofeno (25 g, 141 mmoles) en THF (50 mL) bajo nitrógeno a TA se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio (1.3 N in THF, 120 mL, 156 mmoles). La reacción se mantuvo durante 24 h, tiempo en el cual se enfrió a -78 ºC y se trató con cloroformiato de metilo (12 mL, 155 mmoles) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró bajo vacío para remover la mayor parte del THF y se diluyó con EtOAc (200 mL). La solución se agregó a $NaHCO_3$ saturado (300 mL) y se agitó durante 60 min (la fase acuosa contenía una suspensión blanca). La mezcla se transfirió a un embudo separador y la fase acuosa que contenía la suspensión blanca se removió. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto se destiló por vía corta bajo vacío (3 a 2 mmHg). La fracción principal se destiló de 55 a 65 ºC (baño de aceite 75 a 90 ºC) y contenía 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (15.3 g, 98 mmoles, rendimiento al 69.4%) como un líquido claro (94% puro por medio de LCMS). El primer licor (3.2 g, 20.48 mmoles, 14.5%) fue 88% puro por medio de LCMS. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 1.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.8.

Intermediario 7

5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



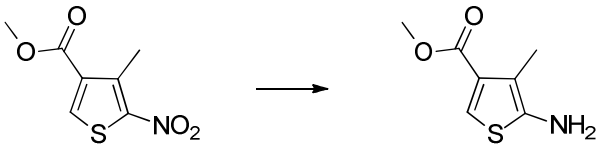
a) 4-metil-5-nitrotiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución fría (0 °C) de Ac_2O (82 mL, 864 mmoles) se agregó gota a gota ácido nítrico (38.6 mL, 864 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución se

mantuvo durante 30 min, tiempo en el cual una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (15 g, 96 mmoles) en Ac_2O (82 mL, 864 mmoles) se agregó gota a gota, de nueva cuenta manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 ºC durante 30 min y se vertió en agua con hielo (800 mL). Los sólidos se filtraron, se suspendieron en agua (300 mL), se agitaron durante 30 min y se filtraron de nueva cuenta. 4-metil-5-nitrotiofen-3-carboxilato de metilo (20 g, 94 mmoles, rendimiento al 98 %) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 201.9.

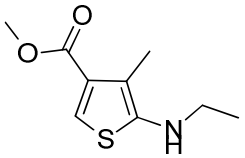
b) 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



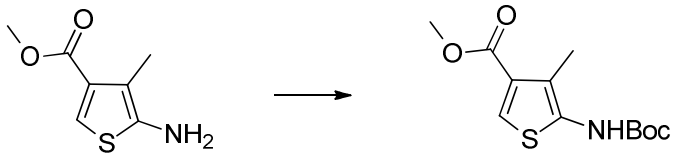
Una solución de 4-metil-5-nitrotiofen-3-carboxilato de metilo (10 g, 49.7 mmoles) en EtOAc (350 mL) se desgasificó bajo N_2. A la solución se agregó 10% Pd/C (Degussa húmeda, 13.22 g, 12.43 mmoles), seguido por trietilsilano (35.7 mL, 224 mmoles) gota a gota durante 30 min (evolución de H_2). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA, tiempo en el cual se filtró a través de Celite®. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 1 M HCl (2 x 50 mL). La solución ácida se neutralizó con 6 M NaOH (a pH~8.5) y se extrajo con Et_2O (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.2 g, 28.9 mmoles, rendimiento al 58.1 %) se aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 171.9.

Intermediario 8

5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo

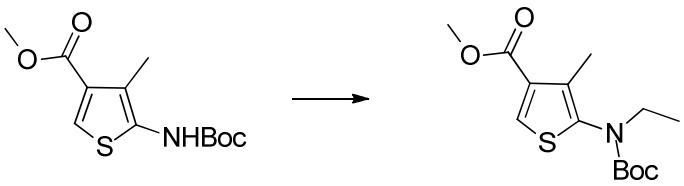


a) 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



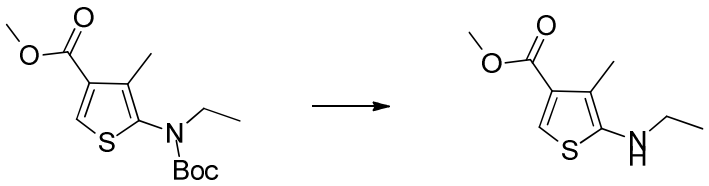
A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.28 g, 7.48 mmoles) en MeOH (100 mL) se agregó Boc_2O (6.08 ml, 26.2 mmoles), seguido por TEA (3.65 ml, 26.2 mmoles). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. Boc_2O adicional (2 ec) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. La solución se evaporó y el aceite resultante se dividió entre agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía de columna (10% de EtAOc:hexano) dio 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.25 g, 4.38 mmoles, rendimiento al 58.5%) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ 272.0.

b) 5-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (5 ºC) de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.25 g, 4.61 mmoles) en DMF anhidro (50 ml) se agregó 60% de NaH (0.276 g, 6.91 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se agregó yoduro de etilo (0.447 ml, 5.53 mmoles). La reacción (en un baño con hielo) se agitó durante 3 h, tiempo en el cual se diluyó con NH_4Cl saturado y EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 5-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.28 g, 4.06 mmoles, rendimiento al 88%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.96 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (q, J=7.07 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (br. s., 9H), 1.16 (t, J=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 322.0.

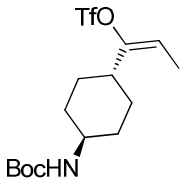
c) 5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



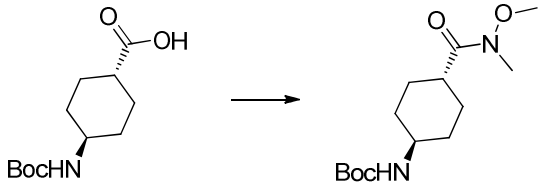
A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.1 g, 3.67 mmoles) en $CHCl_3$ (20 mL) se agregó TFA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se evaporó. El residuo se dividió entre Et_2O (100 mL) y 1 M Na_2CO_3 (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (920 mg, 4.39 mmoles, rendimiento al 119%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 (s, 1H), 3.78-3.86 (m, 3H), 3.19 (q, *J*=7.07 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.07 Hz, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 199.0.

Intermediario 9

(E)-1-(trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato



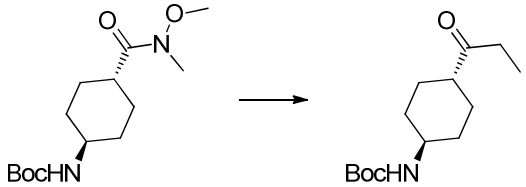
a) ((trans)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla agitada de ácido (trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (2.0 g, 8.22 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.9 g, 9.23 mmoles), y HOAt (1.2 g, 8.82 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1.6 mL, 9.16 mmoles) y base libre de EDC (1.5 g, 9.66 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a TA, tiempo en el cual se diluyó con DCM, se lavó con 1 N HCl y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La reacción se purificó por cromatografía en

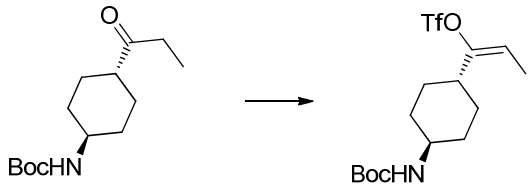
gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 30 a 70% de EtOAc en hexanos) (UV negativo) para dar ((trans)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2.05 g, 7.16 mmoles, rendimiento al 87%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4.39 (br. s., 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (br. s., 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63 (t, *J*=11.62 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*=9.85 Hz, 2H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (dq, *J*=3.41, 12.59 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ - isobutileno 231.0, $M+Na^+$ 309.1.

b) ((trans)-4-propionilciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una solución enfriada (0 °C) de ((trans)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1.0 g, 3.49 mmoles) en THF (15 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 4.5 mL, 9.0 mmoles) durante 5 min. La reacción se mantuvo durante 4 h a 0 °C, tiempo en el cual se templó con NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 8 0g, 10 a 35% de EtOAc en hexanos) (UV negativo) para dar ((trans)-4-propionilciclohexil)carbamato de terc-butilo (0.77 g, 3.02 mmoles, rendimiento al 86%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4.39 (br. s., 1H), 3.41 (br. s., 1H), 2.47 (q, *J*=7.24 Hz, 2H), 2.29 (tt, *J*=3.32, 12.09 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 10H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.05 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 156.0, $[M+H]^+$-isobutileno 199.9, $M+Na^+$ 278.1.

c) (E)-1-(trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato

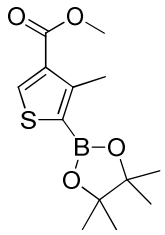


A una solución enfriada (-78 °C) de ((trans)-4-propionilciclohexil)carbamato de terc-butilo (0.7 g, 2.74 mmoles) en THF (15 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota

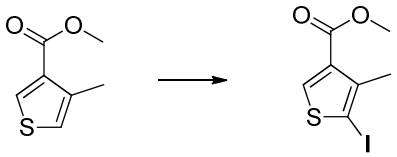
bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en THF, 5.5 mL, 5.50 mmoles). La reacción se volvió heterogénea (suspensión blanca). Después de 45 min, una solución de 1,1,1-trifluoro-N-(piridin-2-il)-N-((trifluorometil)sulfonil)metansulfonamida (1.1 g, 3.07 mmoles) en THF (5 mL) se agregó. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h (la reacción lentamente se volvió homogénea), luego se dejó calentar a 0 °C en un baño con hielo y se agitó durante otros 30 min. La reacción se templó con agua fría, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 5 a 20% de EtOAc en hexanos) (UV negativo) para dar (E)-1-(trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (0.93 g, 2.401 mmoles, rendimiento al 88%) como un aceite incoloro. El producto se solidificó a un sólido blanco bajo vacío. ^{1}H RMN muestra un solo protón olefínico, que se asume es la E-olefina con base en los cambios químicos. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 5.28-5.38 (m, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 3.42 (br. s., 1H), 2.19 (t, *J*=11.49 Hz, 1H), 1.94-2.13 (m, 4H), 1.75 (dd, *J*=1.52, 6.82 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.07-1.37 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ -isobutileno 332.0.

Intermediario 10

4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tioen-3-carboxilato de metilo



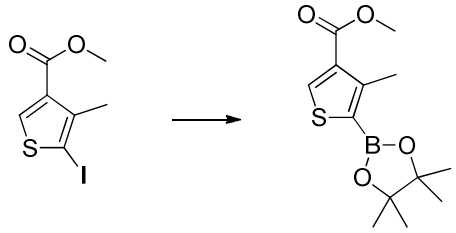
a) 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.0 g, 32.0 mmoles) en DMF (50 mL) se agregó NIS (12.5 g, 55.6 mmoles). La reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10% de EtOAc en hexanos) para dar 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (7.89 g, 28.0 mmoles, rendimiento al 87%) como un sólido tostado claro. ^{1}H RMN (400 MHz,

CDCl3) δ 8.26 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.8.

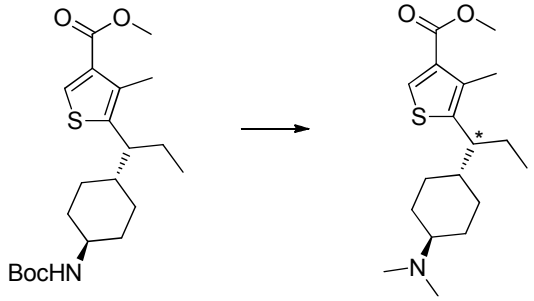
b) 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.54 mmoles) y yoduro de cobre (I) (70 mg, 0.368 mmoles) en THF (15 mL) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 213 mg, 5.33 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se le agregó una solución de 1 N 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en THF (5.32 mL, 5.32 mmoles) por medio de una jeringa gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó durante 3 días a TA. LCMS no muestra bromuro de partida, 79% de boronato deseado más ácido borónico, y 20% de des-bromo tiofeno. La reacción se templó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se filtró, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 10 a 100% de DCM en hexanos) para dar 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (550 mg, 1.949 mmoles, rendimiento al 55.0%) como un aceite incoloro. El producto se solidificó a un sólido blanco ceroso bajo vacío. La reacción se repitió en una escala de 5.0 g, 17.72 mmoles para dar un producto adicional (1.44 g, 5.10 mmoles, 28.8%) idéntico al de arriba. ^1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.36 (s, 12H). MS(ES) $[M+H]^+$ 200.9 (ácido borónico), $[M+H]^+$ 283.1 (boronato).

Intermediario 11

5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.9 g, 7.33 mmoles) en MeOH (4 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-

dioxano (30 mL, 120 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad, se volvió a evaporar con MeOH (2x), y una vez con los n-hexanos/DCM y se secó bajo vacío para dar el clorhidrato de amina como un sólido blanco.

El sólido de arriba se disolvió en EtOH (75 mL) y se trató con formaldehído (37% en peso en agua, 6.0 mL, 81 mmoles) y NaOAc (0.65 g, 7.92 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH(OAc)_3$ (6.3 g, 29.7 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se retomó en DCM, se lavó con 1 N Na_2CO_3, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 80 g, 4 a 16% de NH_4OH/MeOH en DCM) para dar 5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.17 g, 6.71 mmoles, rendimiento al 91%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.69 (ddd, *J*=3.92, 7.77, 11.05 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.03-2.22 (m, 3H), 1.77-2.00 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.07-1.31 (m, 2H), 0.87-1.07 (m, 2H), 0.76 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 324.2.

El racemato se resolvió por HPLC quiral preparativa (Chiralpak® AD-H, 5 micras, 50 mm x 250 mm, 250 nm de absorción de UV, 100 mL/min, 22 °C, 0.1% de isopropilamina en MeOH) para dar los enantiómeros purificados de la configuración absoluta desconocida en C*.

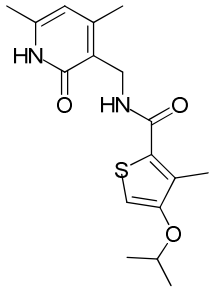
Datos para (+)-metil 5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato. $[\alpha]_D$ = +28.0º (metanol, c = 0.5, 24 °C).

Datos para (-)-metil 5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato. $[\alpha]_D$ = -27.6º (metanol, c = 0.5, 24 °C).

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida



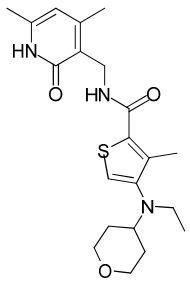
A una solución enfriada (baño con hielo) de alcohol isopropílico (3.49 mL, 45.2

mmoles) y DMF (20 mL) se agregó 60% de NaH (1.809 g, 45.2 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se eliminó el baño con hielo. La reacción se agitó a TA durante la noche, tiempo en el cual se agregaron ácido 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxílico (1.0 g, 4.52 mmoles) y CuBr (0.162 g, 1.131 mmoles). La reacción se agitó bien durante 5 min, luego se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se vertió en NH_4Cl con hielo/saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite®, y se concentraron para dar ácido 4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxílico crudo como un sólido.

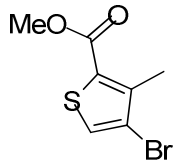
A una mezcla de ácido 4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxílico crudo, clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (1.130 g, 5.99 mmoles), HOAt (0.816 g, 5.99 mmoles), y EDC (1.149 g, 5.99 mmoles) en DMF (25 mL) se agregó NMM (2.196 mL, 19.97 mmoles). La reacción se agitó a TA durante la noche, tiempo en el cual se vertió en agua con hielo (250 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 mL) y los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH/DCM, se adsorbió en gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna (40 g de columna de sílice; Gradiente de B: 5-65%, A: DCM, B: 10% (2 M NH_3 en MeOH) en $CHCl_3$). El residuo se purificó además por HPLC preparativa (Gilson; Gradiente de B: 10-65 %, A: agua + 0.1% de TFA, B: CH_3CN + 0.1% de TFA). El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM y se agregaron pocas gotas de NH_4OH. La solución se filtró a través de una almohadilla de sílice y se lavó con 10% (2 M NH_3 en MeOH) en $CHCl_3$ (60 mL). La solución se concentró y el residuo se solidificó de la evaporación con TBME para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida (7 mg, 0.411%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1H), 7.83 - 7.94 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.37 - 4.49 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 6H). MS(ES) $[M+H]^+$ 335.2.

EJEMPLO 2

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida

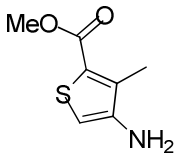


a) 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxílico (5.0 g, 22.62 mmoles) en MeOH (75 mL) se agregó gota a gota H_2SO_4 (6.03 mL, 113 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con EtOAc y 1 N HCl. La capa orgánica se concentró y el residuo se precipitó de MeOH/agua (9/1). El sólido blanco se secó bajo vacío para dar 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (4.5 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 236.8.

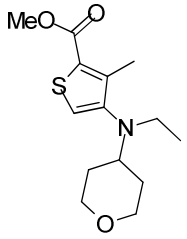
b) 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A un frasco de microondas de 20 mL se agregó 4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (2.0 g, 8.51 mmoles), Cs_2CO_3 (5.54 g, 17.01 mmoles), benzofenona imina (2.141 mL, 12.76 mmoles), 1,4-dioxano (7 mL), y tolueno (7 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min, tiempo en el cual se trató con Xantphos (0.984 g, 1.701 mmoles) y $Pd_2(dba)_3$ (0.779 g, 0.851 mmoles). El frasco se tapó y se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se filtró a través de Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (Varian 971FP, 0-20% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 9 min) proporcionó el intermediario de imina cruda como un aceite amarillo.

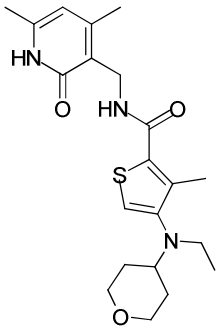
Al residuo crudo en MeOH (20 mL) se le agregó NaOAc (3.49 g, 42.5 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (2.365 g, 34.0 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1.5 horas tiempo en el cual se agregó 0.1 N NaOH. La mezcla se extrajo con DCM y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Gilson; 5-55% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A C18 columna 75 x30 mm ID S-5 um) y se diluyó con 0.1 N NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró para dar 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (930 mg, 60.0%) como un semi-sólido oleoso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 171.9.

c) 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (540 mg, 3.15 mmoles) en DCE (10 mL) se agregó AcOH (0.361 mL, 6.31 mmoles) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (347 mg, 3.47 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 20 min, tiempo en el cual se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (2674 mg, 12.62 mmoles). La reacción se agitó durante 90 min. LCMS mostró que se completó la reacción. A la mezcla de reacción se le agregó acetaldehído (0.214 mL, 3.78 mmoles) y $NaBH(OAc)_3$ (~100 mg). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en cual se templó con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Varian 971IF, 0-100% de EtOAc/hexanos, SF25-40g) para dar 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (700 mg, 74.4%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (s, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.35 (td, *J* = 11.68, 2.15 Hz, 2 H) 3.02 (d, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.63 (br. s., 2 H) 0.93 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.0.

d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida



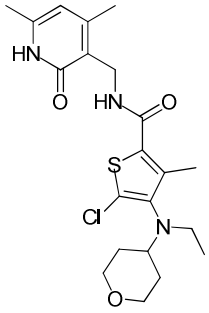
A una solución de 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.529 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.635 mL, 3.18 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 2 h, luego a 40 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con 6 N HCl (0.529 mL, 3.18 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se

concentró de nueva cuenta.

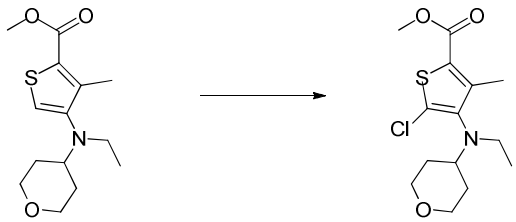
A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.291 mL, 2.65 mmoles), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (97 mg, 0.635 mmoles), EDC (203 mg, 1.059 mmoles), HOBt (162 mg, 1.059 mmoles), y más NMM (0.291 mL, 2.65 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 18 h, tiempo en el cual se purificó por HPLC en fase inversa (Gilson; 5-50% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A C18 columna 75x30 mm ID S-5 um). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1 N NaOH. La capa orgánica se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (100 mg, 44.5%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (br. s., 1 H) 7.84 (t, *J* = 5.18 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.27 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.80 - 3.87 (m, 2 H) 3.24 (t, *J* = 10.99 Hz, 2 H) 2.96 (q, *J* = 6.82 Hz, 3 H) 2.21 (d, *J* = 8.84 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.44 (dd, *J* = 11.87, 3.79 Hz, 2 H) 0.83 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

EJEMPLO 3

5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida



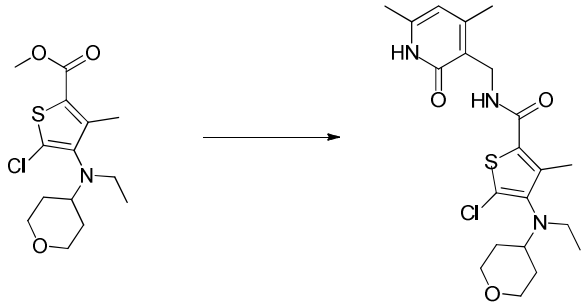
a) 5-cloro-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de 4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.764 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se agregó NCS (353 mg, 2.65 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 24 h, tiempo en el cual se templó con 10% de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo

con EtOAc. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Varian 971, 0-20% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 9 min) proporcionó 5-cloro-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (350 mg, 59.3%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 3.96 (br. s., 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.31 - 3.45 (m, 4 H) 3.02 - 3.24 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.43-1.87 (m, 4 H) 0.94 (t, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 318.0.

b) 5-Cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida

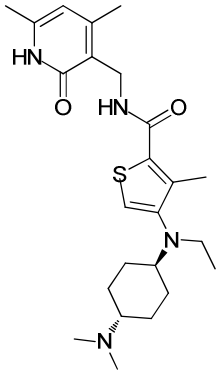


A una solución de 5-cloro-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.472 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.566 mL, 2.83 mmoles). La mezcla de calentó a 40 °C durante 2 h, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (0.472 mL, 2.83 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

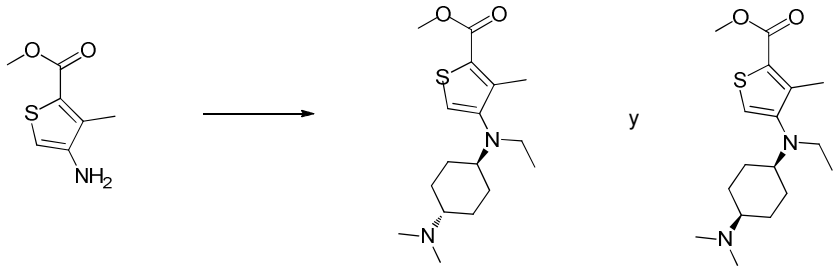
A una solución del material crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.259 mL, 2.360 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (86 mg, 0.566 mmoles), seguido por EDC (181 mg, 0.944 mmoles), HOBT (145 mg, 0.944 mmoles), y más NMM (0.259 mL, 2.360 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (10-80% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A C18 columna, 75 x 30 mm, ID S-5 um, 12 nM columna, 7 min). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y $NaHCO_3$ saturado. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, y se concentraron de nueva cuenta para proporcionar 5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (130 mg, 59.7%) como una espuma blanquecina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.25 (d, *J* = 4.80 Hz, 2 H) 3.82 (d, *J* = 11.12 Hz, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.36 (br. s., 2 H) 0.85 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 438.1.

EJEMPLO 4

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida**



a) 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo y 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo



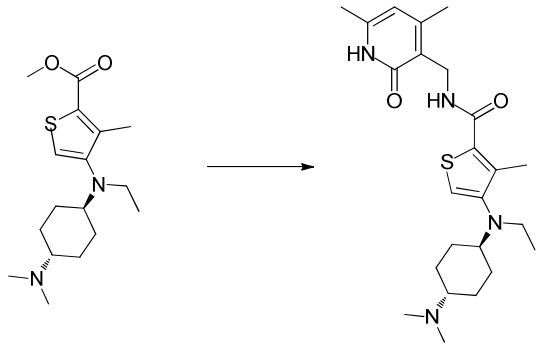
A una solución de 4-amino-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (215 mg, 1.256 mmoles), en DCE (10 mL) se agregó AcOH (0.144 mL, 2.51 mmoles) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (195 mg, 1.381 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 40 min, tiempo en el cual se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (1065 mg, 5.02 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, tiempo en el cual se agregaron acetaldehído (0.085 mL, 1.507 mmoles) y más $NaBH(OAc)_3$ (1065 mg, 5.02 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en cual se templó con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, y se concentró. La purificación por HPLC de Gilson en fase inversa (10-90% de CH3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75 x 30 mm ID S-5 um, columna 12 nM) proporcionó dos productos (diastereómeros *cis* y *trans*).

Se concentraron las fracciones de corrida más rápidas. El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1 N NaOH/salmuera y los orgánicos se concentraron para dar 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (140 mg, 34.4%). HPLC analítica (Serie Agilent 1100, 5-95% de $MeCN/H_2O$ + 0.1% de TFA en cada fase móvil, 254 nm, 5 min) muestra 95% de pureza (tiempo de retención 1.87 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6.96

(s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.00 (q, *J* = 6.91 Hz, 2 H) 2.71 (t, *J* = 2.78 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.17 (br. s., 1 H) 1.94 (dd, *J* = 10.11, 2.02 Hz, 4 H) 1.19 - 1.38 (m, 5 H) 0.91 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1

Se concentraron las fracciones de corrida más lentas. El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1 N NaOH/salmuera y los orgánicos se concentraron para dar 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (110 mg, 27.0%). HPLC analítica (Serie Agilent 1100, 5-95% de MeCN/H_2O + 0.1% de TFA en cada fase móvil, 254 nm, 5 min) muestra 95% de pureza (tiempo de retención 2.42 min). ^1H RMN (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6.98 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 2.97 - 3.03 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.28 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.42 - 1.49 (m, 4 H) 0.90 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

b) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida



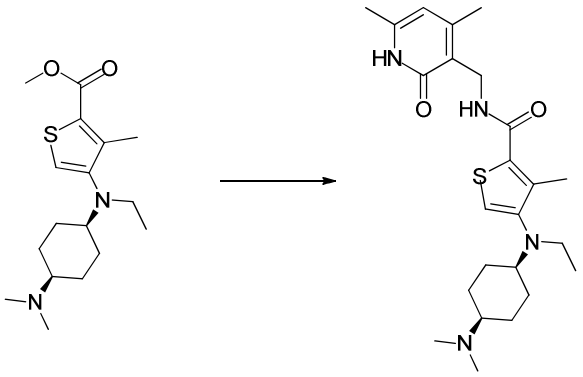
A una solución de 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (140 mg, 0.431 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.518 mL, 2.59 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (0.431 mL, 2.59 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.237 mL, 2.157 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (79 mg, 0.518 mmoles), seguido por EDC (165 mg, 0.863 mmoles), HOBT (132 mg, 0.863 mmoles), y más NMM (0.237 mL, 2.157 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (10-60% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18, 75 x 30mm, ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1N NaOH. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, se concentraron, se diluyeron con hexanos y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (80 mg, 0.169 mmoles, 39.2%)

como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1 H) 7.82 (t, J = 5.31 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.26 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.89-3.00 (m, 2 H) 2.59-2.69 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 16 H) 1.76-1.83 (m, Hz, 4 H) 1.14 - 1.32 (m, 4 H) 0.82 (t, J = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

EJEMPLO 5

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida

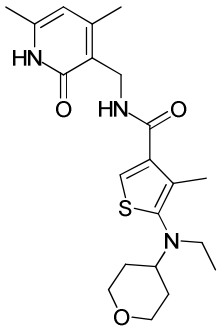


A una solución 50 de 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0.339 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (0.407 mL, 2.034 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (0.339 mL, 2.034 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

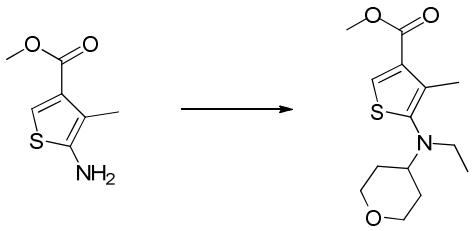
A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.186 mL, 1.695 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (61.9 mg, 0.407 mmoles), seguido por EDC (130 mg, 0.678 mmoles), HOBT (104 mg, 0.678 mmoles), y más NMM (0.186 mL, 1.695 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (10-60% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18, 75 x 30 mm, ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1N NaOH. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, se concentraron, se diluyeron con hexanos y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida (50 mg, 0.107 mmoles, 31.5%) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1 H) 7.83 (t, J = 5.18 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.27 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.96-3.02 (m, 1 H) 2.91 (q, J = 6.82 Hz, 2 H) 2.18 - 2.25 (m, 6 H) 2.10 - 2.16 (m, 9 H) 1.95-2.03 (m, 1 H) 1.66-1.77 (m, 4 H) 1.26 - 1.42 (m, 4 H) 0.82 (t, J = 6.82 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

EJEMPLO 6

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida**

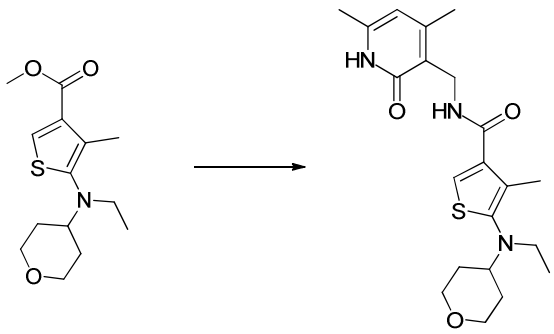


a) 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2c, el 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo comercialmente disponible se convirtió en 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (750 mg, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.95 (s, 1 H) 3.99 (dt, *J* = 10.36, 2.02 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J* = 11.87, 2.02 Hz, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 1.75 - 1.82 (m, 2 H) 1.58-1.62 (m, 2 H) 0.96 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.0.

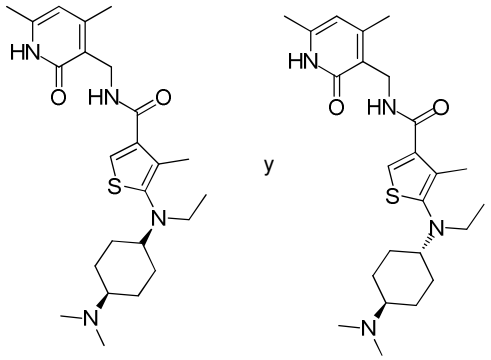
b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



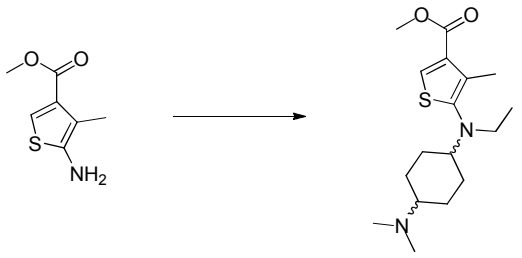
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2d, 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo se convirtió en *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (210 mg, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1 H) 7.97 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 4.80 Hz, 2 H) 3.83 (dd, *J* = 11.75, 2.40 Hz, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.69 (dd, *J* = 12.38, 1.52 Hz, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 2 H) 0.87 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

EJEMPLOS 7 Y 8

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 7) y *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 8)**



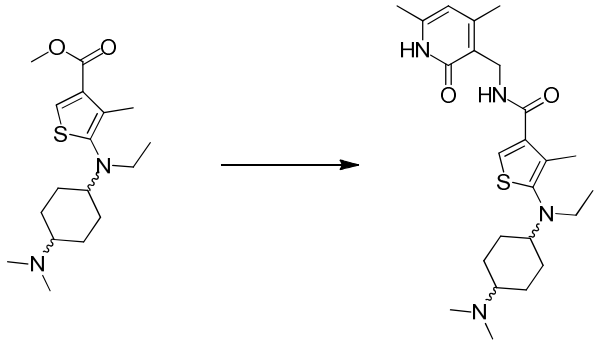
a) 5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)



A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (290 mg, 1.694 mmoles), en DCE (10 mL) se agregó AcOH (0.194 mL, 3.39 mmoles) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (263 mg, 1.863 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 40 min, tiempo en el cual se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (1436 mg, 6.78 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, tiempo en el cual se agregaron acetaldehído (0.115 mL, 2.03 mmoles) y

más $NaBH(OAc)_3$ (359 mg, 1.69 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se templó con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, y se concentró para proporcionar una mezcla de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida y *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (590 mg, 1.81 mmoles) como un aceite marrón. MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1

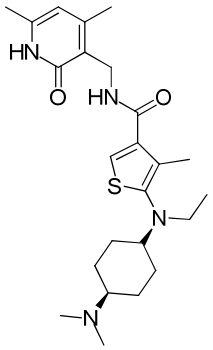
b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)



A una solución cruda de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (590 mg, 1.81 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (2.18 mL, 10.91 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, tiempo en el cual se agregó 6 N HCl (1.81 mL, 10.91 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

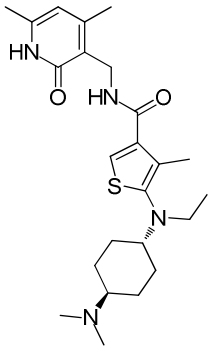
A una solución del residuo crudo de arriba en DMSO (10 mL) se agregaron NMM (1.00 mL, 9.09 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (332 mg, 2.18 mmoles), seguido por EDC (697 mg, 3.64 mmoles), HOBT (555 mg, 3.64 mmoles), y más NMM (1.00 mL, 9.09 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de Gilson en fase inversa (5-80% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 , 75 x 30mm, ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y 0.1N NaOH. Los orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (440 mg) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

La mezcla se purificó además por HPLC (Gilson; columna IC 20 x 250 mm; 20 mL/min; 30:70 MeOH:CH_3CN con 0.1% de isopropilamina) y los isómeros se separaron. Las fracciones del pico 1 (tiempo de retención = 7.3 min) se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 7; 65 mg, 7.64%) como un sólido blanquecino.



Pureza isomérica > 99.5%. MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (br. s., 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.36 (t, *J* = 5.81 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.52 (d, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 2.95 (q, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.28 (s, 9 H) 2.16 (d, *J* = 3.54 Hz, 1 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.42 - 1.49 (m, 4 H) 0.91 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). Los experimentos adicionales de RMN (NOE) confirmaron la estereoquímica *cis*.

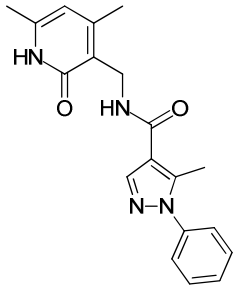
Las fracciones del pico 2 (tiempo de retención = 9.5 min) se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (Ejemplo 8; 210 mg, 24.68%) como un sólido blanquecino.



Pureza isomérica > 99.5%. MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.36 (t, *J* = 5.81 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.52 (d, *J* = 6.06 Hz, 2 H) 2.93 - 2.98 (m, 2 H) 2.69 - 2.76 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.28 - 2.30 (m, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 2.10-2.13 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 5 H) 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 0.92 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). Los experimentos adicionales de RMN (NOE) confirmaron la estereoquímica *trans*.

EJEMPLO 9

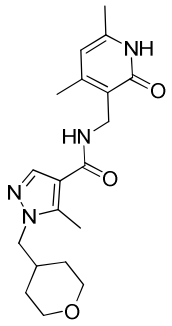
_N_-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-fenil-1_H_-pirazol-4-carboxamida



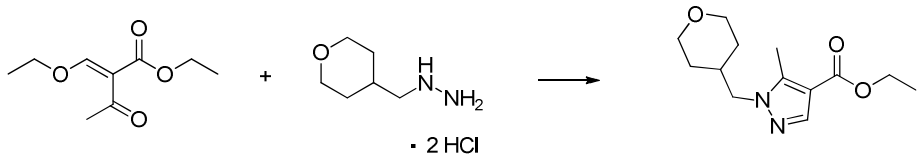
A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se le introdujeron ácido 5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (202 mg, 1.000 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (225 mg, 1.200 mmoles), HOAT (272 mg, 2.000 mmoles), EDC (383 mg, 2.000 mmoles), seguido por DMSO (5 mL). Los contenidos fueron de color marrón claro y heterogéneos. A la mezcla de reacción se le agregó NMM (0.440 mL, 4.00 mmoles) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a TA durante 20 h, tiempo en el cual se agregó agua (30 mL). Los contenidos se agitaron durante 30 min, tiempo en el cual la reacción se filtró al vacío para proporcionar un sólido color tostado claro y filtrado amarillento. El sólido se secó en un horno de vacío a 40 ºC durante la noche para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (280 mg, rendimiento al 83%) como un polvo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 4.27 (d, J = 4.80 Hz, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 7.44 - 7.58 (m, 5 H) 7.98 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 337.2.

EJEMPLO 10

_N_-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2_H_-piran-4-il)metil)-1_H_-pirazol-4-carboxamida

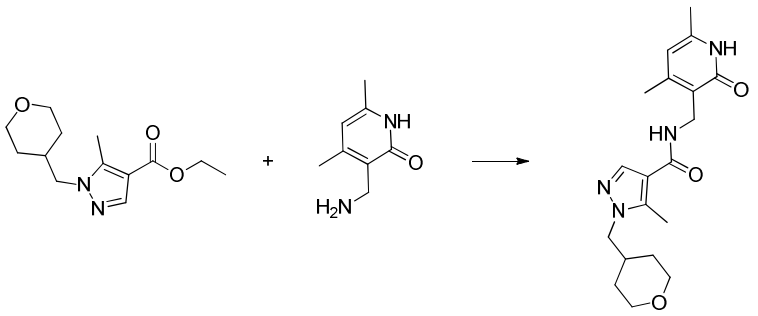


a) 5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla de diclorhidrato de ((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)hidrazina (1 g, 4.92 mmoles) y (*E*)-etil 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato (1.834 g, 9.85 mmoles) en EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 h, tiempo en el cual el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Varian 971IF, 0-100% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 25 min) para dar 5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0.785 mmoles, rendimiento al 15.94 %) como un aceite. Las fracciones impuras se evaporaron por separado para dar un producto menos puro, adicional (750 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 2 H) 3.95 - 4.02 (m, 4 H) 3.37 (td, *J* = 11.62, 2.02 Hz, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 1.48 - 1.53 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 253.1.

b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



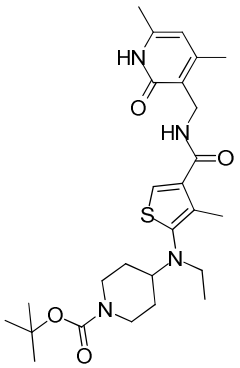
A una solución de 5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0.872 mmoles) en MeOH se agregó 5 N NaOH (1.046 mL, 5.23 mmoles). La reacción se calentó a 50 ºC durante 8 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se diluyó con 6 N HCl (0.872 mL, 5.23 mmoles). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nueva cuenta.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5 mL) se agregó NMM (0.479 mL, 4.36 mmoles), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (159 mg, 1.046 mmoles), EDC (201 mg, 1.046 mmoles), HOBT (160 mg, 1.046 mmoles) y más NMM (0.479 mL, 4.36 mmoles). La reacción se mantuvo a TA durante 12 h, tiempo en el cual se purificó por HPLC en fase inversa (Gilson; 5-55% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75x30 mm ID S-5 um). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y $NaHCO_3$ acuoso y saturado. La capa orgánica se concentró y el residuo

se trituró con DCM para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (55 mg, 0.146 mmoles, rendimiento al 16.72 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 - 11.54 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.79 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.21 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.91 (d, *J* = 7.33 Hz, 2 H) 3.81 (dd, *J* = 11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.22 (td, *J* = 11.56, 1.89 Hz, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 1.33 - 1.39 (m, 2 H) 1.20-1.30 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 359.2. Los estudios de RMN adicionales (NOE) confirmaron la estructura asignada.

EJEMPLO 11

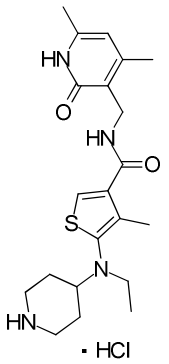
4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (200 mg, 0.543 mmoles), preparada al seguir los procedimiento generales de los Ejemplos 2c y 2d (utilizando 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida), en DMSO (2 mL) y DMF (4 mL) se agregó EDC (125 mg, 0.651 mmoles), seguido por HOBT (100 mg, 0.651 mmoles). Después de 10 min, se agregó TEA (0.303 mL, 2.171 mmoles) y la solución se mantuvo durante 18 h a TA. Se agregaron agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (10% de EtOH:EtOAc) para dar 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0.321 mmoles, rendimiento al 59.2%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.55 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39-4.54 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 13.14 Hz, 2H), 2.95-3.07 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 11.37 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (dq, *J* = 4.29, 12.04 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 503.4.

EJEMPLO 12

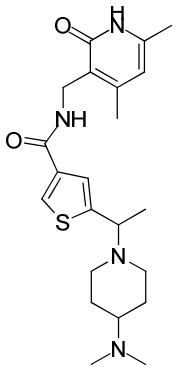
***Clorhidrato de N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida**



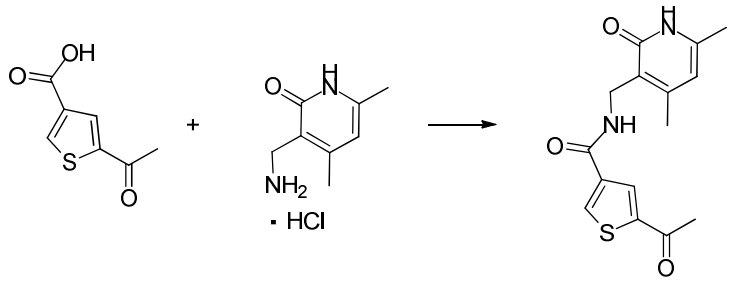
Una mezcla de 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0.298 mmoles) en 1 M HCl (5 mL, 5.00 mmoles) se calentó a reflujo durante 5 min, tiempo en el cual la mezcla de reacción se evaporó. *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (120 mg, 0.260 mmoles, rendimiento al 87 %) se aisló como su sal clorhidrato blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.41 (td, *J* = 3.38, 13.20 Hz, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (dd, *J* = 2.02, 13.89 Hz, 2H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 403.4.

EJEMPLO 13

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida**

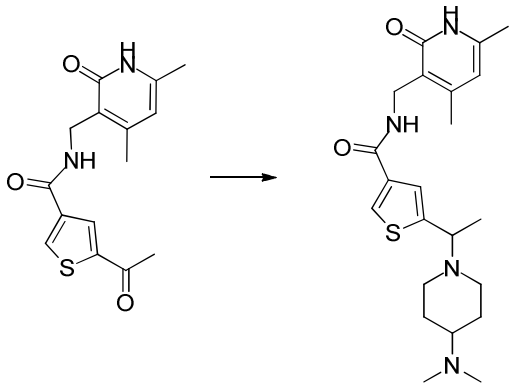


(a) 5-Acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



Una mezcla de ácido 5-acetiltiofen-3-carboxílico (300 mg, 1.763 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (399 mg, 2.115 mmoles), HOAt (360 mg, 2.64 mmoles), EDC (507 mg, 2.64 mmoles) y NMM (0.581 mL, 5.29 mmoles) en DMSO (5 mL) se agitó a TA durante la noche. Los análisis de LCMS indicaron conversión completa, así la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), se agitó durante 30 min, luego se filtró y se lavó con agua (50 mL). El residuo se secó *in vacuo* durante 2 h, luego en un honro de vacío durante la noche para producir 5-acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (481 mg, 90%) como un sólido beige pálido. MS(ES) $[M+H]^+$ 305.

(b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida

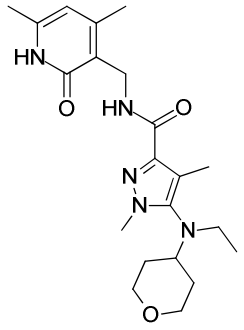


A una solución de 5-acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (176 mg, 0.578 mmoles) en THF (10 mL) se agregó *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina (222 mg, 1.735 mmoles) y $Ti(OCH(CH_3)_2)_4$ (0.508 mL, 1.735 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La reacción se dejó enfriar a TA, luego $NaBH_4$ (65.6 mg, 1.735 mmoles) se agregó y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se agregó MeOH (1 mL), seguido por una porción adicional de $NaBH_4$ (65.6 mg, 1.735 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. La reacción se vertió en agua (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso y saturado (50 mL), luego se extrajo con

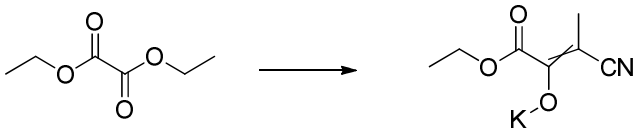
EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (instrumento Gilson, software Trilution, Waters SunFire Prep C18 OBD 5 uM, columna 19x50 mm, utilizando 5-30% de CH_3CN en agua con 0.1% de TFA) y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho Silicycle(carbonato) (1 g) para producir *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida (26 mg, rendimiento al 10.79 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.99 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 2.83 (br. s., 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.07 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 2.02 (m, 2H), 1.64 - 1.77 (m, 2H), 1.20 - 1.40 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ 417.

EJEMPLO 14

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

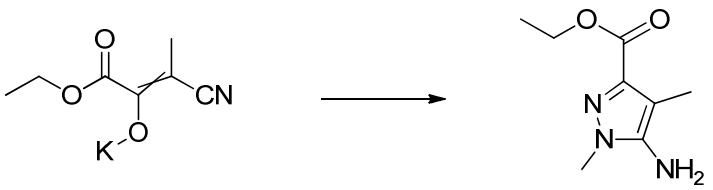


a) 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio



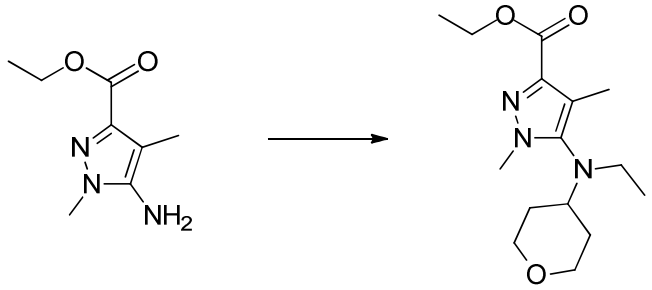
A un frasco de microondas de 20 mL se le agregaron 576 mg de KOEt y EtOH (12 mL). Después de disolver todo el KOEt, se agregó oxalato de dietilo (928 µl, 6.84 mmoles) (precipitado inmediatamente formado). A la mezcla se le agregó propiononitrilo (0.522 µl, 6.84 mmoles) y el frasco de microondas se tapó y se calentó a 120 ºC durante 16 h. Esto se repitió para otros 7 frasco de reacción. Los contenidos de los ocho frascos se combinaron y se filtraron. El filtrado se concentró para dar 3.87 g de 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio crudo.

b) 5-amino-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



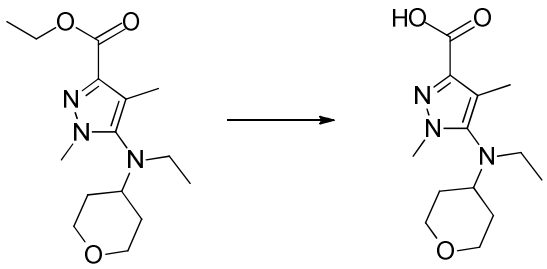
Una solución de 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio (3.87 g, 20.03 mmoles), metilhidrazina (1.054 mL, 20.03 mmoles) y 1 M HCl (0.608 mL, 20.03 mmoles) en EtOH (40 mL) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se agregó $NaHCO_3$ saturado hasta volverla básica. La mezcla de extrajo con EtOAc y los extractos combinados se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 5-amino-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (930 mg, 25%) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 3.18 - 3.53 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.39 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 184.0.

c) 5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



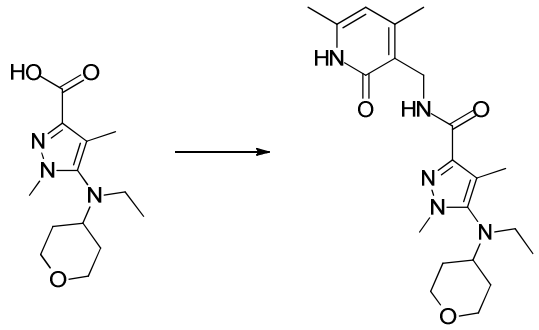
Una solución de 5-amino-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (516 mg, 2.82 mmoles) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (310 mg, 3.10 mmoles) en DCE (25 mL) y AcOH (0.322 mL, 5.63 mmoles) se agitó a TA durante 20 min. A la solución se le agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (2388 mg, 11.27 mmoles) y la mezcla se agitó durante 90 min. Se agregó acetaldehído (0.191 mL, 3.38 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h, tiempo en el cual se templó con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (0% a 50% de EtOAc:Hex; 50g-HP- columna en gel de sílice) para dar 5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (590 mg, 70.9%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 1.38 - 1.56 (m, 5 H) 2.25 (s, 3 H) 3.12 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.21 (tt, *J* = 10.99, 4.04 Hz, 1 H) 3.37 (td, *J* = 11.81, 1.39 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 4.40 (q, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.2.

d) Ácido 5-[Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Una solución de 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (580 mg, 1.964 mmoles) y 1 M NaOH (2.356 mL, 2.356 mmoles) en agua (20 mL) y EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó por adición de 1 N HCl, luego se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar ácido 5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (523 mg, 100%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, 3 H) 1.31 - 2.00 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 3.13 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.39 (td, *J* = 11.87, 2.02 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.99 (d, *J* = 10.86 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 268.1.

e) *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

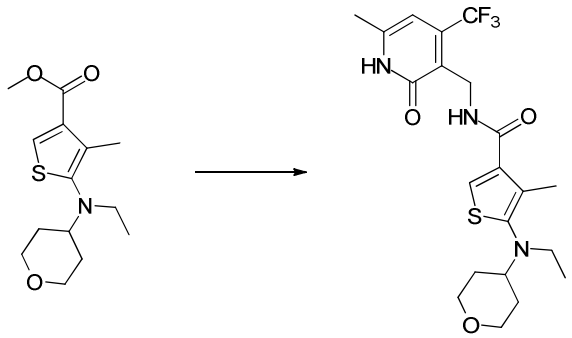


Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (208 mg, 0.778 mmoles), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (176 mg, 0.934 mmoles), HOAt (212 mg, 1.556 mmoles), EDC (298 mg, 1.556 mmoles) y NMM (0.342 mL, 3.11 mmoles) se agregaron a DMSO (10 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (0% a 100% de EtOAc:Hex; luego 0% a 20% de MeOH:DCM; 10g-HP-columna en gel de sílice) para dar *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-

il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (240 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 6 H) 1.32 - 1.58 (m, 4 H) 2.29 (s, 6 H) 2.37 (s, 6 H) 2.39 (s, 6 H) 3.09 (q, *J* = 7.07 Hz, 4 H) 3.18 (tt, *J* = 10.99, 4.04 Hz, 2 H) 3.35 (t, *J* = 11.37 Hz, 3 H) 3.64 (s, 5 H) 3.94 (d, *J* = 9.85 Hz, 3 H) 4.52 (d, *J* = 6.06 Hz, 3 H) 5.93 (s, 1 H) 7.91 (t, *J* = 6.06 Hz, 1 H) 12.97 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 402.3.

EJEMPLO 15

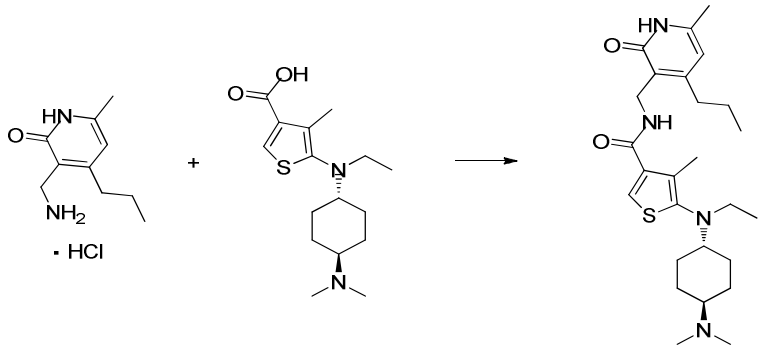
5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 6, pero sustituyendo 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona por 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona el material del título se sintetizó (30 mg, 11%) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12.22 (br.s., 1H) 8.55 (br. s., 1 H) 7.57 (s, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 4.30 (d, *J* = 3.79 Hz, 2 H) 3.83 (dd, *J* = 11.37, 2.53 Hz, 2 H) 3.22 - 3.27 (m, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 1.69 (dd, *J* = 12.25, 1.89 Hz, 2 H) 1.39 (td, *J* = 11.87, 7.83 Hz, 2 H) 0.85 - 0.89 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 458.2.

EJEMPLO 16

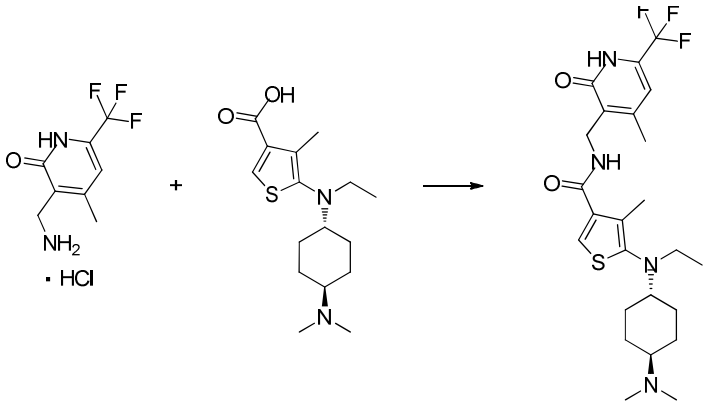
5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



Un recipiente de reacción se cargó con lo siguiente como sólidos: Ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.174 g, 0.280 mmoles), HOAt (0.046 g, 0.336 mmoles), EDC (0.064 g, 0.336 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1*H*)-ona (0.079 g, 0.364 mmoles). Se agregó DMSO (3.0 mL), seguido por NMM (0.185 mL, 1.681 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, tiempo en el cual se diluyó con agua (30 mL), se enfrió con un baño con hielo y se agitó durante 15 min. Los sólidos se precipitaron. El pH se ajustó a 10.9 con la adición de NH_4OH concentrado, luego se extrajo con DCM/MeOH/NH_4OH-90/10/1 (3 x 35 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM, se pre-absorbió en gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna instantánea (4 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-95%; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) para dar 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (85 mg, 0.176 mmoles, rendimiento al 62.9 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 7.92 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.08 - 2.15 (m, 12H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.56 (m, 2H), 1.11 - 1.27 (m, 4H), 1.11 (s, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.3.

EJEMPLO 17

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida

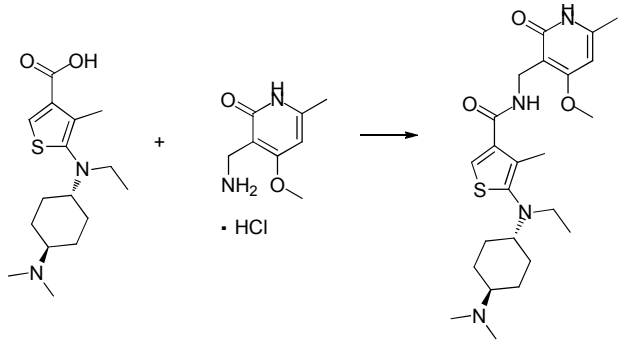


Un recipiente de reacción se cargó con lo siguiente como sólidos: Ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (.170 g, 0.274 mmoles), HOAt (0.045 g, 0.329 mmoles), EDC (0.063 g, 0.329 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (0.086 g, 0.356 mmoles). Se agregó DMSO (3.0 mL), seguido por

NMM (0.181 mL, 1.643 mmoles) y la reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción agitada se diluyó lentamente con agua (~12 mL) y luego se colocó en un congelador durante 30 min. El pH se ajustó a 9.1 con NH_4OH concentrado y se filtró. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con una pequeña cantidad de agua, y se secaron con aire durante 15 min. El residuo se disolvió en DCM/MeOH. Se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró *in vacuo* para dar un sólido que fluye libre. La purificación por cromatografía en columna instantánea (4 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-100%; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) proporcionó 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (58 mg, 0.111 mmoles, rendimiento al 40.4 %) como un sólido blanco después de la trituración con TBME. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (br. s., 1H), 8.24 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.91 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 2.16 (m, 9H), 2.04 (br. s., 1H), 1.84 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 2H), 1.11 - 1.21 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.3.

EJEMPLO 18

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

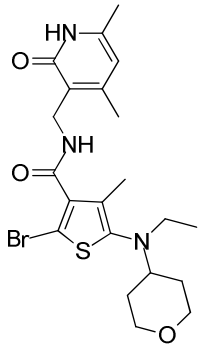


Un recipiente de reacción se cargó con los siguientes sólidos: Ácido 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (.24 g, 0.387 mmoles), HOAt (0.063 g, 0.464 mmoles), EDC (0.089 g, 0.464 mmoles) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0.095 g, 0.464 mmoles). La mezcla se diluyó con DMF (5 mL), seguido por NMM (0.170 mL, 1.546 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que la reacción se completó (por LCMS). La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se basificó a pH 11 con NH_4OH concentrado, tiempo en el cual se agitó durante 5 min y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna instantánea (12 g de columna de sílice; Gradiente de B: 8-100%; A:DCM. B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) para dar 5-(((*trans*)-4-

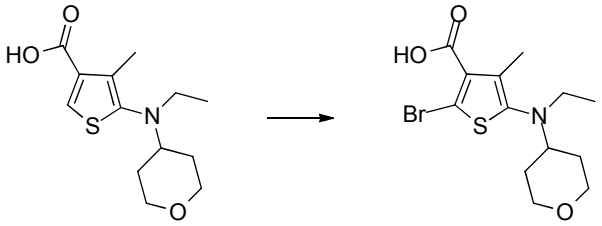
(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (57 mg, 0.118 mmoles, rendimiento al 30.4 %) como un sólido (de TBME). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (br. s., 1H), 7.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 - 2.74 (m, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 9H), 2.00 (td, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.07 - 1.26 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 461.

EJEMPLO 19

2-Bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

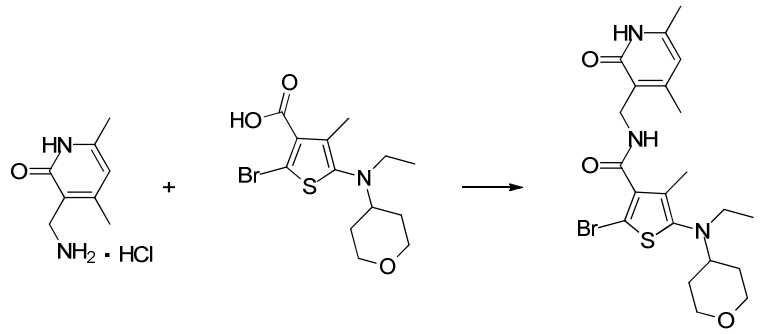


a) Ácido 2-Bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Una solución de ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.580g, 2.153 mmoles) en DMF (5 mL) se trató con NBS (0.383 g, 2.153 mmoles) y se agitó bajo argón a TA durante 10 min. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir ácido 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.808g, 1.856 mmoles, rendimiento al 86 %) como un alquitrán negro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 2.91 - 3.02 (m, 2 H) 2.57 (s, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 1.65 - 1.76 (m, 2 H) 1.30 - 1.47 (m, 2 H) 0.90 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348, 350.

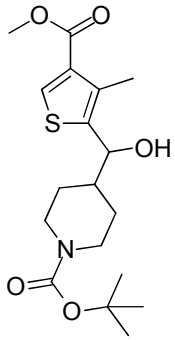
b) 2-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



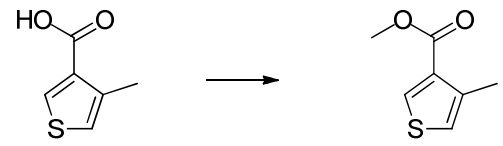
Ácido 2-Bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.136 g, 0.391 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.081 g, 0.430 mmoles), EDC (0.090 g, 0.469 mmoles), y HOAt (0.064 g, 0.469 mmoles) se combinaron en DMF (3 mL) y NMM (0.172 mL, 1.562 mmoles). El recipiente de reacción se enjuagó con argón, se selló y se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre $MgSO_4$. La solución resultante se concentró a un alquitrán naranja grueso y se purificó utilizando un ISCO Combiflash Rf (carga líquida) en 12 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$: MeOH p/ 1% NH_4OH (0-5%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron en un aceite que se evaporó de $CHCl_3$ para producir 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.109g, 0.217 mmoles, rendimiento al 55.5 %) como un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.64 (br. s., 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 4.57 (d, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 3.90 - 4.03 (m, 2 H) 3.28 - 3.42 (m, 2 H) 2.83 - 2.99 (m, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.69 - 1.80 (m, 2 H) 1.44 - 1.65 (m, 2 H) 0.97 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 482, 484.

EJEMPLO 20

4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

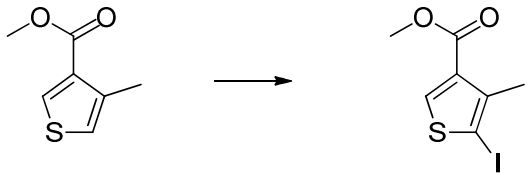


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



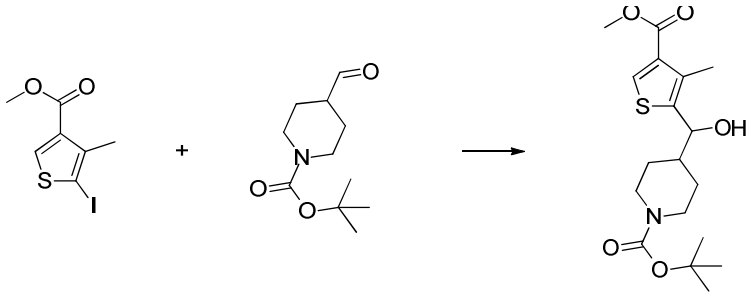
A MeOH (100 mL) con agitación a 0 ºC en un baño con hielo se agregó lentamente el lado del matraz $SOCl_2$ (10 ml, 137 mmoles). El matraz se enjuagó con MeOH y se agitó durante 15 min. Se agregó ácido 4-metiltiofen-3-carboxílico (5.0 g, 35.2 mmoles) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA. La reacción se evaporó bajo vacío, se absorbió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para dar 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (4.68 g, 30.0 mmoles, rendimiento al 85 %) como un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 1.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.9.

b) 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



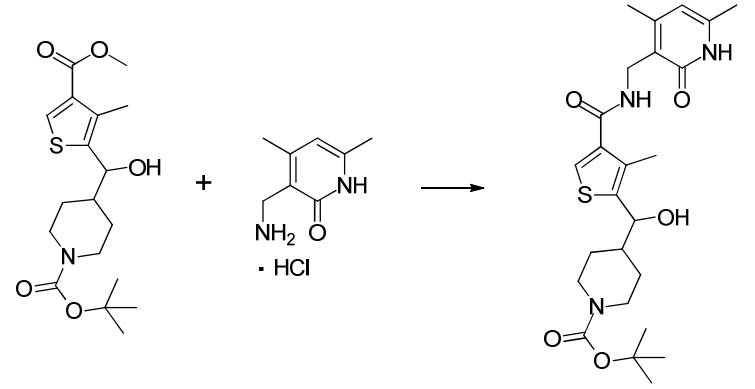
A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.40 mmoles) en DMF (25 mL) se agregó NIS (2.5 g, 11.11 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se evaporó hasta sequedad bajo un vacío (para remover la mayor parte del DMF). El residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60g, 0 a 10% de EtOAc en hexanos) dio 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.86 g, 3.05 mmoles, rendimiento al 47.6 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.9.

c) 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.54 mmoles) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota 1.3 N de complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio en THF (3.0 mL, 3.90 mmoles). La reacción se mantuvo durante 1 h, tiempo en el cual se agregó una solución de *N*-Boc-4-piperidincarboxaldehído (1.0 g, 4.69 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min, tiempo en el cual se templó con 1 N HCl (5 mL) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60g, 10 a 50% de EtOAc en hexanos) produjo 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.84 g, 2.273 mmoles, rendimiento al 64.1 %) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.01 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.76 - 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.73 (m, *J* = 3.7, 3.7, 3.7, 7.9, 7.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 - 1.25 (m, 2 H), 1.24 - 1.11 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 252.1 (-Boc -H_2O), $[M+Na]^+$ 392.2.

d) 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

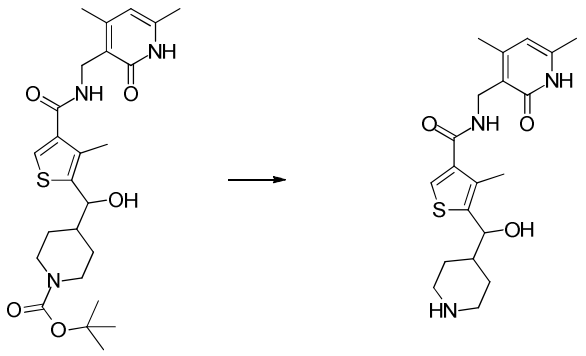


A una solución de 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo(0.83 g, 2.246 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró .y se concentró bajo vacío.

Al residuo anterior se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.45 g, 2.385 mmoles), HOAt (0.31 g, 2.278 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión resultante se dividió con una barra agitadora y luego se agregó NMM (270 µL, 2.456 mmoles), seguido por base libre de EDC (0.42 g, 2.71 mmoles). La reacción se agitó durante la noche. La suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60g, 2 a 10% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). El residuo se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.82 g, 1.675 mmoles, rendimiento al 74.6 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (br. s., 1 H), 7.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 3.3, 7.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.16 (m, 2 H), 4.02 - 3.85 (m, 2 H), 2.70 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.67 - 1.55 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 1.19 - 1.01 (m, *J* = 3.8, 12.4, 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 490.3.

EJEMPLO 21

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

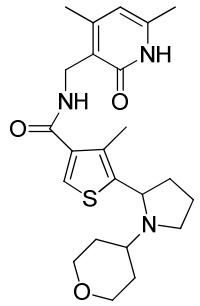


A 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 1.532 mmoles) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 494 mmoles) y MeOH (2 mL). La reacción se agitó a TA durante 30 min y luego

se evaporó hasta sequedad bajo vacío. La mezcla restante se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-60g, 20 a 100% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O, se filtraron y se secaron bajo vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (47 mg, 0.121 mmoles, rendimiento al 7.88 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.52 (br. s., 1 H), 4.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.15 (m, 2 H), 3.02 - 2.79 (m, 2 H), 2.43 - 2.28 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.88 - 1.62 (m, 2 H), 1.57 - 1.46 (m, 1 H), 1.28 - 1.18 (m, 1 H), 1.17 - 1.01 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.1.

EJEMPLO 22

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida



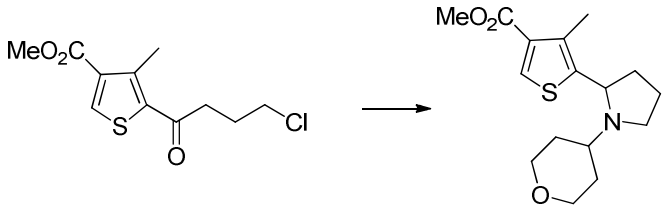
a) 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.2 g, 7.68 mmoles) en nitrometano (20 mL) se agregaron cloruro de 4-clorobutanoilo (0.946 mL, 8.45 mmoles) y $Zn(OTf)_2$ (0.279 g, 0.768 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con 10% de solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (850 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 3 H), 2.24 (quin, *J* = 6.57 Hz,

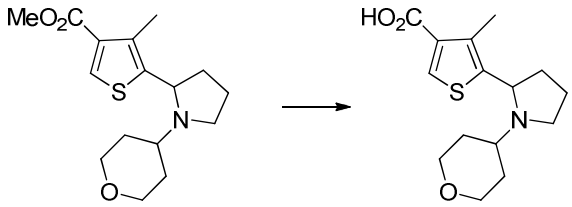
2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.09 (t, *J* = 6.95 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J* = 6.19 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 8.25 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 261.0.

b) 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.690 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregaron tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (419 mg, 4.14 mmoles) y AcOH (0.040 mL, 0.690 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.071 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, tiempo en el cual se templó con agua, se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (41 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 1.99 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 - 2.98 (m, 7 H), 3.01 - 3.59 (m, 4 H), 3.73 - 3.96 (m, 3H), 4.12 (d, *J* = 6.80 Hz, 3 H), 4.65 (br. s., 1 H), 8.23 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 310.1.

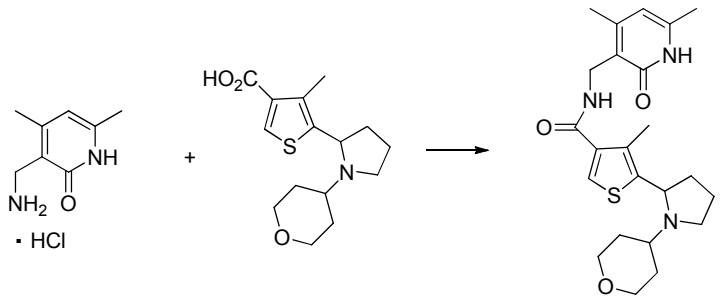
c) Ácido 4-Metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0.129 mmoles) en MeOH (2 mL) se agregó NaOH (0.032 mL, 0.129 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se purificó utilizando HPLC de fase inversa para dar ácido 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxílico (30 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 1.60 - 1.80 (m, 3 H), 1.83 - 2.16 (m, 4 H), 2.34 - 2.49 (m, 4 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H), 3.88 - 4.07 (m, 2 H), 4.68 (t, *J* = 7.33 Hz,

1 H), 8.16 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.1.

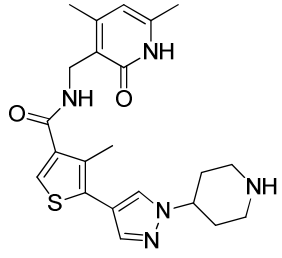
d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida



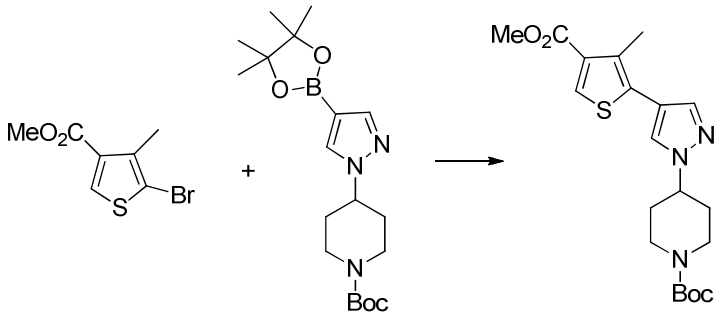
A una solución de ácido 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxílico (30 mg, 0.102 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (24.91 mg, 0.132 mmoles), NMM (0.067 mL, 0.609 mmoles), HOAt (27.6 mg, 0.203 mmoles), y EDC (38.9 mg, 0.203 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se trataron con 1 N HCl y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida (17 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.76 - 1.90 (m, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 2.23 - 2.33 (m, 3 H), 2.40-2.59 (m, 6H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 3.38 - 3.60 (m, 4 H), 3.64 - 3.76 (m, 1 H), 3.92 - 4.13 (m, 2 H), 5.18 - 5.31 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 430.2.

EJEMPLO 23

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida

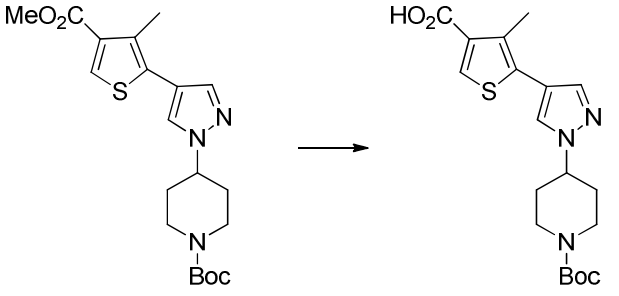


a) 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A un tubo de microondas de 10-mL se agregaron 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0.638 mmoles), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (313 mg, 0.829 mmoles), DMF (4 mL), y solución acuosa de 2 M Na_2CO_3 (1.436 mL, 2.87 mmoles), y la mezcla se desgasificó durante 5 min por medio de N_2burbujeante. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (73.7 mg, 0.064 mmoles) y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 80 °C bajo condiciones de microondas durante 90 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 - 1.54 (s, 9 H), 1.97 (qd, *J* = 12.25, 4.42 Hz, 2 H), 2.20 (dd, *J* = 12.13, 2.02 Hz, 2 H), 2.45 - 2.56 (m, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 3.85 - 3.91 (m, 3 H), 4.24 - 4.42 (m, 3 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 406.2.

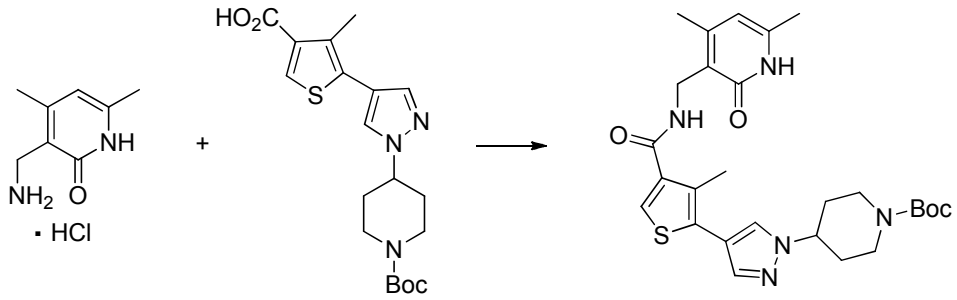
b) Ácido 5-(1-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0.592 mmoles) en MeOH (4 mL) se agregó 4 M NaOH (0.740 mL, 2.96 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró

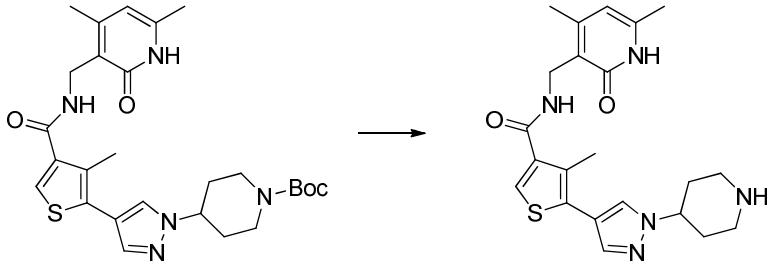
para remover MeOH y el residuo se acidificó utilizando 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se secó bajo vacío para dar ácido 5-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (195 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 - 1.57 (m, 9 H), 1.98 (qd, *J* = 12.25, 4.42 Hz, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.93 (br. s., 2 H), 4.21 - 4.43 (m, 3 H), 7.57 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 392.1.

c) 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido 5-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (187 mg, 0.478 mmoles) en DMSO (3 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (117 mg, 0.621 mmoles), NMM (0.263 mL, 2.388 mmoles), EDC (183 mg, 0.955 mmoles), y HOAt (130 mg, 0.955 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se templó con agua. El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (s, 9 H), 1.82 (qd, *J* = 12.21, 4.55 Hz, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.83 - 3.03 (m, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 4.25 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H), 4.34 - 4.49 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.00 - 8.15 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 526.4.

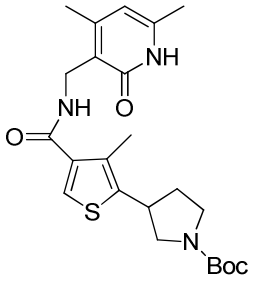
d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida



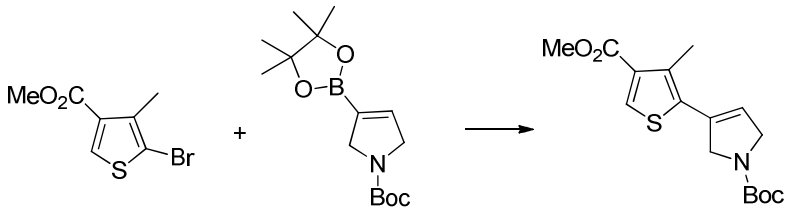
A una suspensión de 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0.086 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó 4 M HCl en 1,4-dioxano (0.5 mL, 2.000 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se trataron con 1 N HCl y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida (32 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 - 2.27 (m, 10 H), 2.29 - 2.33 (m, 3 H), 2.98 - 3.13 (m, 2 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 4.26 (d, *J* = 4.55 Hz, 2 H), 4.54 (tt, *J* = 9.95, 4.96 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.13 - 8.26 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 426.2.

EJEMPLO 24

3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

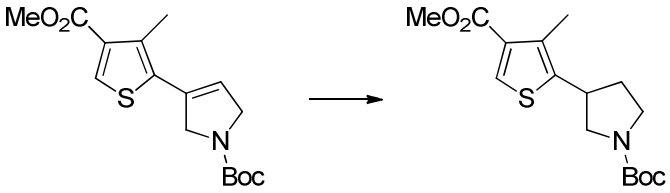


a) 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



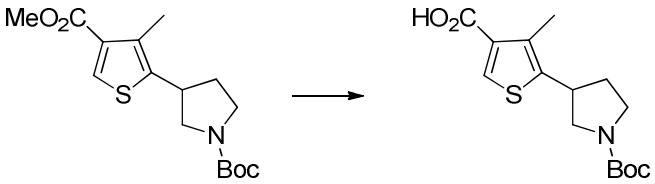
A un tubo de microondas de 30-mL se agregaron 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (500mg, 2.127 mmoles), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (816 mg, 2.76 mmoles), DMF (14 mL), y 2 M Na_2CO_3 (4.79 mL, 9.57 mmoles), y la mezcla se desgasificó durante 5 min por medio N_2 burbujeante. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (246 mg, 0.213 mmoles) y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 80 °C bajo condiciones de microondas durante 90 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 2.55 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.25 - 4.57 (m, 4 H), 5.95 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 346.2.

b) 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



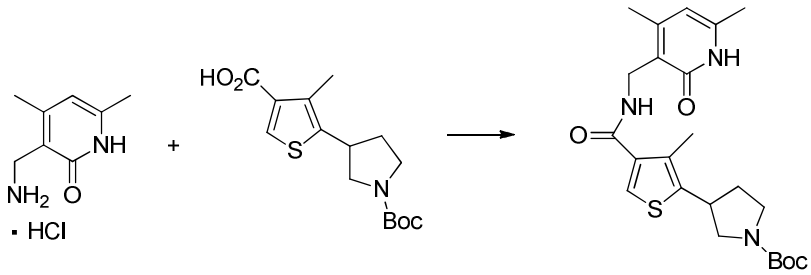
Una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 1.608 mmoles) en MeOH (50 mL) se hidrogenó en un H-Cube a 60 bar y 35 °C utilizando 10% de Pd/C (171 mg, 1.608 mmoles) durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 - 1.55 (m, 9 H), 2.01 (br. s., 1 H), 2.29 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.70 (m, 5H), 3.86 (s, 3 H), 7.93 - 8.02 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348.1.

c) Ácido 5-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg, 1.567 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregó 4 M NaOH (1.959 mL, 7.84 mmoles), y la mezcla se agito a TA durante 20 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con agua, se acidificó utilizando 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se secó bajo vacío para dar ácido 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (460 mg) como un sólido marrón pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 - 1.63 (m, 9 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.25 - 2.40 (m, 1 H), 2.45 (br. s., 3 H), 3.18 - 3.37 (m, 1 H), 3.38 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.99 (m, 3 H), 8.13 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 311.9.

d) 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

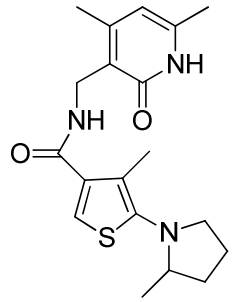


A una solución de ácido 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (450 mg, 1.445 mmoles) en DMSO (4 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (354 mg, 1.879 mmoles), NMM (0.794 mL, 7.23 mmoles), HOAt (393 mg, 2.89 mmoles) y EDC (554 mg, 2.89 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se templó con agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (590 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (d, 9 H), 1.75 - 1.92 (m, 1 H), 2.07 - 2.29 (m, 10 H), 3.02 - 3.15 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.60 - 3.82 (m, 2 H), 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.02 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H).

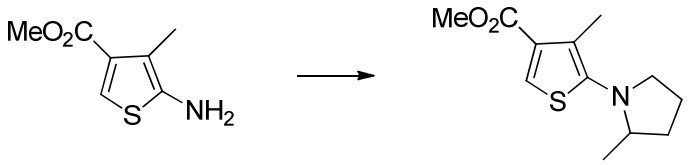
MS(ES) $[M+H]^+$ 446.2.

EJEMPLO 25

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida**

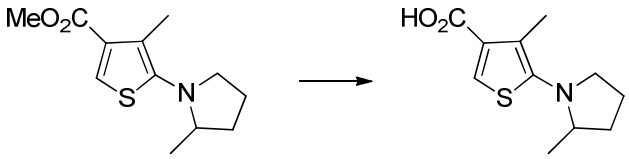


a) 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



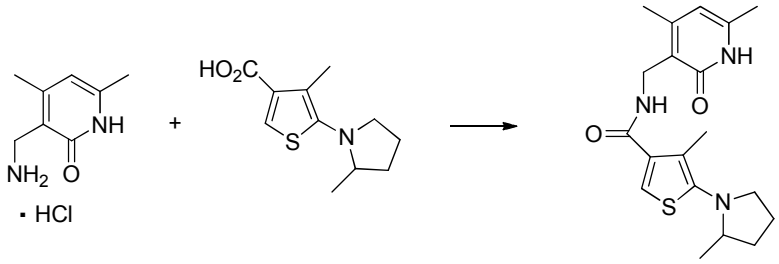
A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.584 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregaron 5-cloropentan-2-ona (0.802 mL, 7.01 mmoles), AcOH (0.067 mL, 1.168 mmoles), y $NaBH_3CN$ (184 mg, 2.92 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua, se neutralizó utilizando 10% de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (110 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 - 1.11 (m, 3 H), 1.52 - 1.70 (m, 1 H), 1.80 - 2.02 (m, 2 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 2.29 - 2.41 (m, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 1 H), 3.43 (ddd, J = 9.09, 7.83, 5.05 Hz, 1 H), 3.79 - 3.90 (m, 3 H), 4.14 (q, 2 H), 7.72 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 240.0.

b) Ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0.460 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó 4 M NaOH (0.575 mL, 2.298 mmoles), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se purificó utilizando HPLC en fase inversa para dar ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxílico (72 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.06 (d, 3 H), 1.52 - 1.69 (m, 1 H), 1.83 - 2.05 (m, 2 H), 2.09 - 2.24 (m, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 3 H), 2.85 (td, *J* = 8.72, 7.07 Hz, 1 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 3.43 (ddd, *J* = 9.09, 7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 225.9.

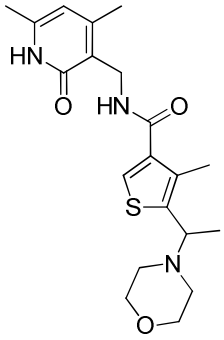
c) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida



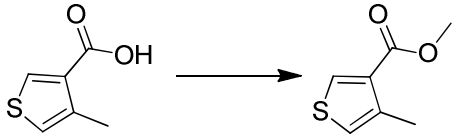
A una solución de ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxílico (68 mg, 0.302 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (74.0 mg, 0.392 mmoles), NMM (0.199 mL, 1.811 mmoles), EDC (116 mg, 0.604 mmoles) y HOAt (82 mg, 0.604 mmoles), y la mezcla se agitó a TA durante 18h. La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC en fase inversa para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida (41 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (d, 3 H), 1.44 - 1.60 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 2 H), 2.04 - 2.22 (m, 10 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 3.07 - 3.22 (m, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 1 H), 4.23 (d, *J* = 5.31 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 1 H), 7.94 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 360.2.

EJEMPLO 26

***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida**

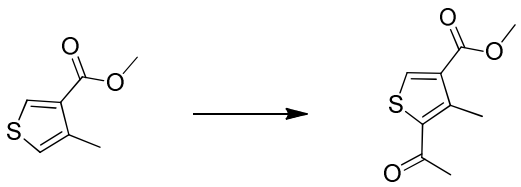


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



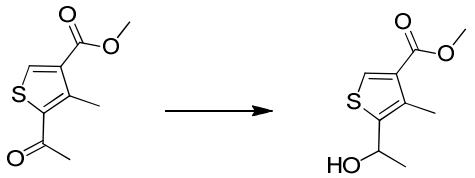
A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le agregaron ácido 4-metiltiofen-3-carboxílico (5.0 g, 35.2 mmoles) y MeOH (75 mL), seguido por H_2SO_4 (9.37 mL, 176 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó a 72 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc/Et_2O (1/2) y se extrajo con 1 N HCl/salmuera (1/2). Los orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (4.3 g, 27.5 mmoles, rendimiento al 78 %) como un aceite tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 3.28 Hz, 1 H) 6.95 (dd, *J* = 3.41, 1.14 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.9.

b) 5-acetil-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



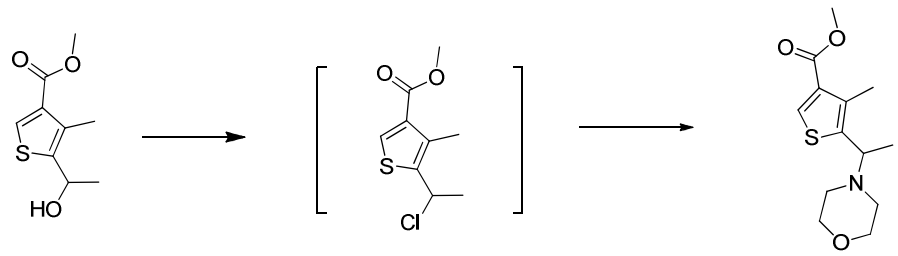
Una mezcla de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.5 g, 3.20 mmoles), nitrometano (5 mL), $In(OTf)_3$ (0.090 g, 0.160 mmoles), $LiClO_4$ (0.409 g, 3.84 mmoles) y Ac_2O (0.302 mL, 3.20 mmoles) se calentó a 50 °C durante 40 min. Se agregó agua a la reacción y la solución se separó. Se extrajo el agua con DCM y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar 5-acetil-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (549 mg, 2.63 mmoles, rendimiento al 82 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 198.9.

c) 5-(1-hidroxietil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (0 °C) de 5-acetil-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1.513 mmoles) en THF (15 mL) se agregó $NaBH_4$ (34.4 mg, 0.908 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 25 horas. La reacción fue templada con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se evaporaron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Varian 971FP, 0-30% de EtOAc/hexanos, SF25-40g, 15 min) proporcionó 5-(1-hidroxietil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1.236 mmoles, rendimiento al 82 %) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1 H) 5.23-5.30 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.58 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 182.9, 200.9.

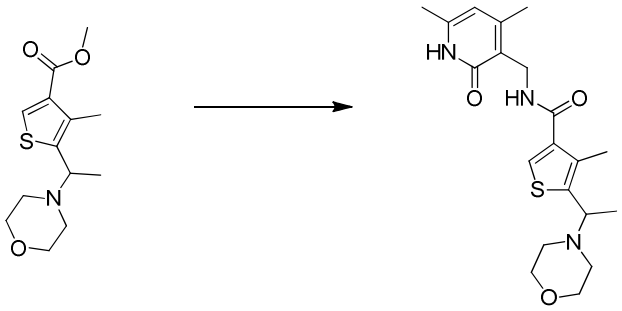
d) 4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(1-hidroxietil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (190 mg, 0.949 mmoles)en DCM (5 mL) se agregó $SOCl_2$ (1.898 mL, 3.80 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se evaporó y se evaporó de nueva cuenta de DCM. Una solución de morfolina (0.331 mL, 3.80 mmoles) en CH_3CN (5.00 mL) se agregó al material evaporado crudo. La reacción se agitó a 65 °C durante 1 h, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se agitó durante la

noche. La reacción se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Un sólido se formó y se filtró. El filtrado se evaporó. La purificación por HPLC de Gilson en fase inversa (2-40% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75 x30mm ID S-5um, columna 12nM 5 min) proporcionó 4-metil-5-(1-morfolinoetil) tiofen-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.668 mmoles, rendimiento al 70.4 %) como un aceite claro después del aislamiento y la extracción en 20% de MeOH/EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso y saturado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.55 (t, *J* = 4.67 Hz, 4 H) 2.42 - 2.49 (m, 2 H) 2.31 - 2.38 (m, 5 H) 1.28 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H) H). MS(ES) $[M+H]^+$ 270.0.

e) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida

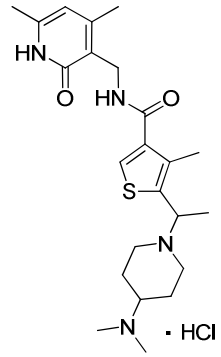


Una mezcla de 4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.668 mmoles), MeOH (5 mL), y 5 N NaOH (1.337 mL, 6.68 mmoles) se calentó a 45 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se neutralizó con 6 N HCl (1.114 mL, 6.68 mmoles). La mezcla de reacción se evaporó y se evaporó de nueva cuenta de DCM.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5.00 mL) se agregó NMM (0.367 mL, 3.34 mmoles) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (153 mg, 1.002 mmoles), seguido por EDC (192 mg, 1.002 mmoles), HOBT (154 mg, 1.002 mmoles) y más NMM (0.367 mL, 3.34 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La purificación por HPLC en fase inversa (5-55% de CH_3CN/agua + 0.1% de TFA, YMC ODS-A columna C18 75x30 mm ID S-5um, columna 12 nM 6 min) proporcionó el producto crudo deseado, que se aisló al extraer las fracciones claras deseadas con 10% de MeOH/EtOAc de $NaHCO_3$ acuoso y saturado evaporando los orgánicos, y filtrando de 2 mL de 10% de MeOH/agua para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida (65 mg, 0.159 mmoles, rendimiento al 23.72 %) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 7.98 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.71 (d, *J* = 6.57 Hz, 1 H) 3.54 (t, *J* = 4.55 Hz, 4 H) 2.31 - 2.48 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.26 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.2.

EJEMPLO 27

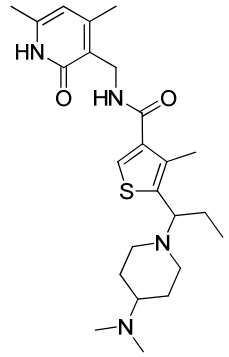
Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



Siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 26, pero sustituyendo *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por morfolina en el Paso d, *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltioen-3-carboxamida (50 mg, 0.098 mmoles, rendimiento al 34.0 %) se aisló como su sal clorhidrato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 1.73 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.15 - 2.28 (m, 7 H) 2.34 (s, 3 H) 2.62 - 2.69 (m, 6 H) 2.76 - 2.84 (m,1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.42 (d, *J* = 11.12 Hz, 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 2 H) 4.93 (d, *J* = 5.56 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.14 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 11.55 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 216.1, 431.3.

EJEMPLO 28

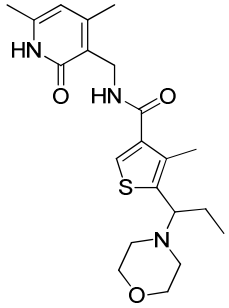
***N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 26, pero sustituyendo anhídrido propiónico por Ac_2O en el Paso b y *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina por morfolina en el Paso d, *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (65 mg, 0.139 mmoles, rendimiento al 25.04 %) se aisló como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 7.99 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.66 (dd, *J* = 8.84, 5.31 Hz, 1 H) 2.96-3.01 (m, 1 H) 2.76-2.82 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 9 H) 1.85 - 1.97 (m, 4 H) 1.63-1.72 (m, 2 H) 1.49 - 1.56 (m, 1 H) 1.20-1.39 (m, 2 H) 0.73 (t, *J* = 7.33 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.3.

EJEMPLO 29

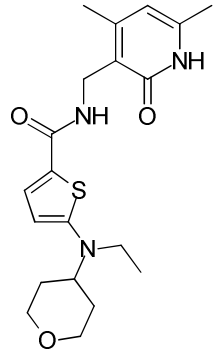
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida



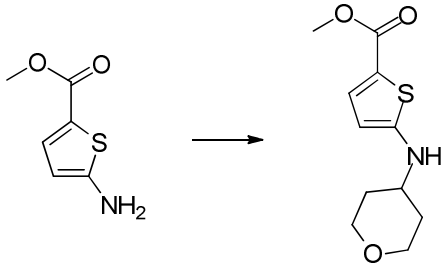
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 13, *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida (75 mg, 0.177 mmoles, rendimiento al 20.85 %) se aisló como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 8.00 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.61 (dd, *J* = 9.09, 4.80 Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 4 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.93 (ddd, *J* = 13.07, 7.39, 5.05 Hz, 1 H) 1.49 (ddd, *J* = 13.39, 8.97, 7.45 Hz, 1 H) 0.72 (t, *J* = 7.33 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.2.

EJEMPLO 30

_N_-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2_H_-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida

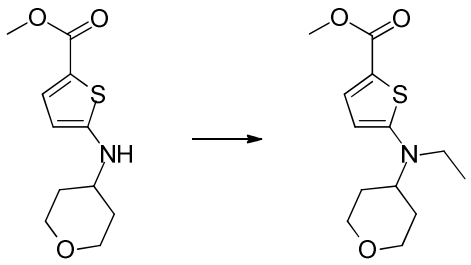


a) 5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo



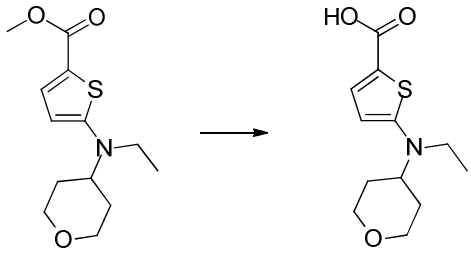
A una solución de 5-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (4.5 g, 28.6 mmoles) en DCM (80 mL) se agregó dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (2.64 mL, 28.6 mmoles), AcOH (1.639 mL, 28.6 mmoles), y $NaBH(OAc)_3$ (8.49 g, 40.1 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h y luego se templó con $NaHCO_3$ acuoso y saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage SNAP 100g, 10-50% de EtOAc/hexanos, R_f 0.50 (50% de EtOAc/hexanos)) para proporcionar 5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (4.80 g, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 2.08 - 2.16 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.51 (td, *J* = 11.62, 2.02 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 - 4.07 (m, 2 H), 4.33 - 4.51 (m, 1 H), 5.97 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 4.04 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 241.9.

b) 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (2.8 g, 11.6 mmoles) en DCM (40 mL) se agregó acetaldehído (1.965 mL, 34.8 mmoles), AcOH (0.664 mL, 11.6 mmoles), y $NaBH(OAc)_3$ (4.92 g, 23.2 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 66 h, luego se templó con $NaHCO_3$ acuoso y saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage SNAP 100g, 0-40% de EtOAc/hexanos, R_f 0.38 (25% de EtOAc/hexanos)) para proporcionar 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (2.27 g, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.24 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 3.41 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 6.01 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 4.55 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 270.4.

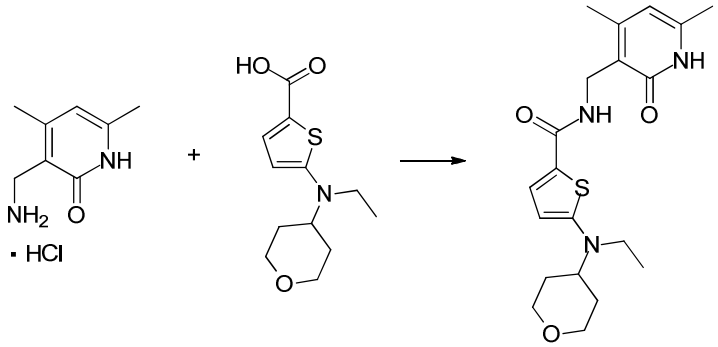
c) Ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxílico



A una solución de 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (810 mg, 3.01 mmoles) en THF (18 mL) se agregó LiOH (9.02 mL, 9.02 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de la concentración, el residuo se suspendió en agua y se acidificó con 6 M HCl. Se agregó 2-Metiltetrahidrofurano a la mezcla acidificada y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxílico (600 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H), 1.65 - 1.81 (m, 4 H), 3.29 -

3.34 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 2 H), 5.99 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 12.00 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 255.9.

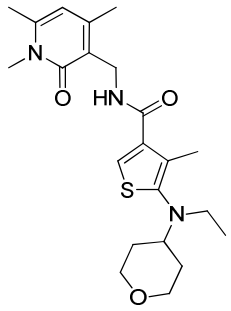
d) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida



A una solución de ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0.39 mmoles) en THF (9 mL) se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (73.6 mg, 0.39 mmoles), DIPEA (0.136 mL, 0.78 mmoles), EDC (90 mg, 0.47 mmoles), y HOBt (72.0 mg, 0.47 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC en fase inversa [Phenomenex Luna 5 µm C18, 50 X 30 mm, 10-90% de CH_3CN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA)]). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se pasaron a través de un cartucho PL-HCO3 MP SPE. El eluido se concentró parcialmente para precipitar el producto que se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida (50 mg, 33%). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1.22 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H), 1.79 - 1.88 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.46 - 3.57 (m, 2 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 5.93 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.3.

EJEMPLO 31

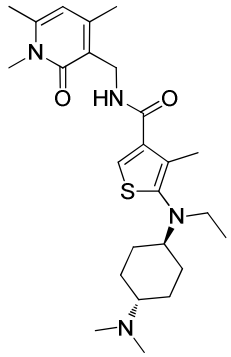
5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida



A una mezcla de ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.10 g, 0.334 mmoles), HOAt (0.055 g, 0.401 mmoles), EDC (0.077 g, 0.401 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.074 g, 0.368 mmoles) en DMF (3 mL) se agregó NMM (0.147 mL, 1.337 mmoles) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días, tiempo en el cual se diluyó con agua (50 mL). NH_4OH concentrado (1 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante 15 min, luego se colocó en un congelador durante 20 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, se secaron con aire durante 5 min, y se secaron en un horno de vacío durante 4 h para dar 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (105 mg, 0.246 mmoles, rendimiento al 73.8 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 1.38 (qd, J = 12.00, 4.42 Hz, 2 H) 1.61 - 1.74 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 3 H) 3.20 - 3.29 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.82 (dd, J = 11.62, 2.53 Hz, 2 H) 4.26 (d, J = 5.05 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.95 (t, J = 5.18 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 418.2.

EJEMPLO 32

5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida

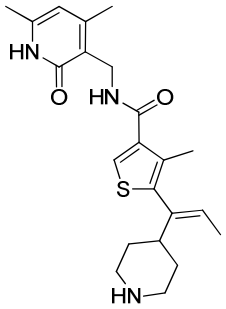


A una mezcla de ácido 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.24 g, 0.387 mmoles), HOAt (0.063 g, 0.464 mmoles), EDC (0.089 g, 0.464 mmoles), y clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.086 g, 0.425 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó NMM (0.170 mL, 1.546 mmoles) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, tiempo en el cual se diluyó con agua (50 mL) y se basificó a pH 11 con NH_4OH concentrado. La mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se secó bajo vacío durante 2 h, tiempo en el cual se disolvió en una pequeña cantidad de DCM. Se agregó gel de sílice y la mezcla se secó bajo vacío durante 1 h. La purificación del residuo (12 g de columna de sílice Isco; Gradiente B: 8-95 %, A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) dio un sólido amarillo (131 mg; mezcla de isómeros *trans*/*cis*).

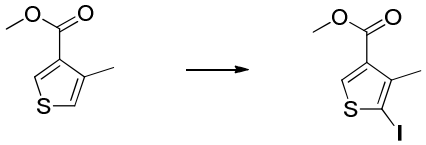
El residuo se purificó además por HPLC preparativa (Gilson; Sunfire columna 30x75mm; Gradiente B: 10-45%, A: agua + 0.1% de TFA, B: CH_3CN + 0.1% de TFA). El residuo resultante se disolvió en DCM y se trató con 90/10/1 DCM/MeOH/NH_4OH y gel de sílice. El solvente se removió *in vacuo* para dar un sólido de flujo libre, que se purificó por cromatografía en columna (4 g de columna de sílice Isco; Gradiente B: 25-100%, A: DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH_4OH) para producir 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida (53 mg, 0.113 mmoles, rendimiento al 29.3%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 1.12 - 1.27 (m, 4 H) 1.74 - 1.82 (m, 2 H) 1.82 - 1.91 (m, 2 H) 2.09 - 2.22 (m, 13 H) 2.30 (s, 3 H) 2.67 (br. s., 1 H) 2.90 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 4.26 (d, *J* = 5.31 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.92 (t, *J* = 5.18 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3. Datos de RMN adicionales fueron consistentes con la estructura asignada (isómero *trans*). El isómero *cis* correspondiente no se aisló.

EJEMPLO 33

(*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida

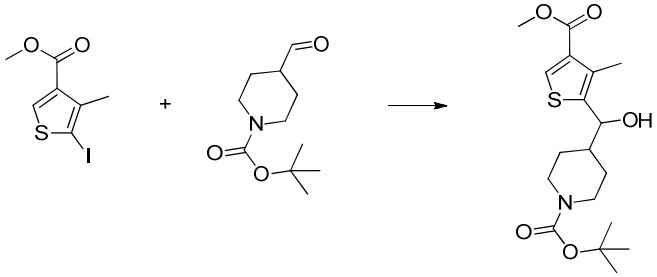


a) 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.40 mmoles) en DMF (25 mL) se agregó NIS (2.5 g, 11.11 mmoles). La reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío para remover la mayor parte del DMF. El residuo restante se absorbió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10% de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.86 g, 3.05 mmoles, rendimiento al 47.6%) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.9.

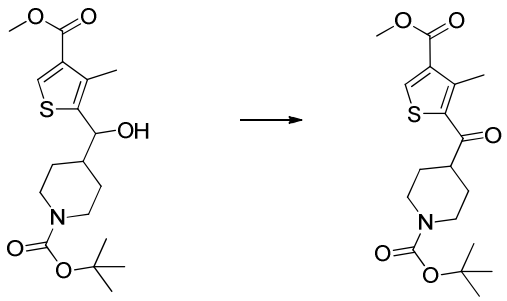
b) 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.54 mmoles) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio

cloruro de isopropilmagnesio 1.3 N en THF (3.0 mL, 3.90 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se agregó una solución de *N*-Boc-4-piperidincarboxaldehído (1.0 g, 4.69 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min, tiempo en el cual se templó con 1 N HCl (5 mL) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 10 a 50% de EtOAc en hexanos) dio 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.84 g, 2.273 mmoles, rendimiento al 64.1%) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.01 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.76 - 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.73 (m, *J* = 3.7, 3.7, 3.7, 7.9, 7.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 - 1.25 (m, 2 H), 1.24 - 1.11 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 252.1(-Boc, $-H_2O$), $[M+Na]^+$ 392.2.

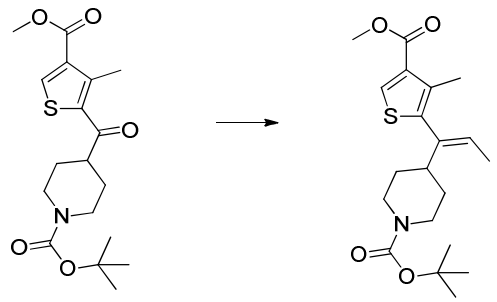
c) 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución enfriada (0 ºC) de 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.7 g, 4.60 mmoles) y piridina (0.75 mL, 9.27 mmoles) en DCM (40 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.0 g, 4.72 mmoles) en porciones durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. La reacción se concentró bajo vacío, se absorbió en EtOAc, y se trató con una solución acuosa de pentahidrato de tiosulfato de sodio (9.0 g, 36.3 mmoles) y $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La suspensión se agitó casi hasta volverse homogénea (30 min) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La fase de EtOAc se removió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-60 g, 10 a 40% de EtOAc en hexanos) dio 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.05 g, rendimiento al 44.1%) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (tt, *J* = 3.8, 11.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.88 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ $[M+Na]^+$ 390.0, 312.0 (-

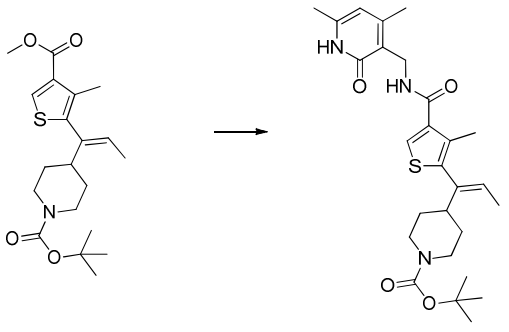
isobutileno).

d) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo



A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1.2 g, 3.23 mmoles) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 N en THF, 3.2 mL, 3.20 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se enfrió a -78 ºC. A la reacción naranja ahora brillante se agregó una solución de 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 2.72 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se absorbió con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, 10 a 40% de EtOAc en hexanos) produjo 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (0.37 g, 0.975 mmoles, rendimiento al 35.8%) como un aceite claro (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.48 (dd, *J*=1.0, 6.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 324.1 (-isobutileno), $[M+Na]^+$ 402.0.

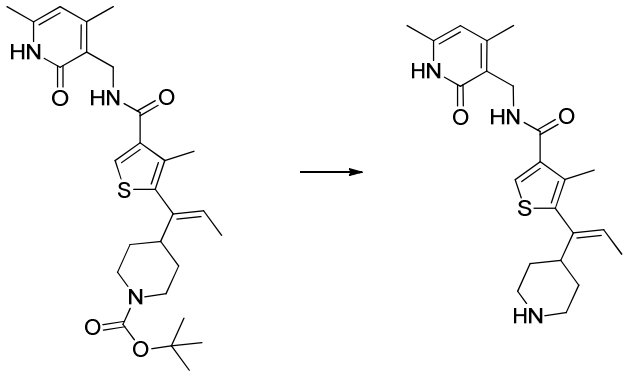
e) 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (0.36 g, 0.949 mmoles) en MeOH (15 mL) se agregó 1 N NaOH (3 mL, 3.00 mmoles). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se acidificó con 1 N HCl (3.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo vacío.

Al residuo resultante se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (200 mg, 1.060 mmoles), HOAt (130 mg, 0.955 mmoles) y DCM (15 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (120 µL, 1.091 mmoles) seguido por una base libre de EDC (180 mg, 1.159 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual la suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). El residuo sólido se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (360 mg, 0.720 mmoles, rendimiento al 76%) como un sólido blanco (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 8.04 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.76 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.65 (br. s., 2H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.62 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (dq, *J*=4.3, 12.4 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 500.2.

f) (*E*)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida

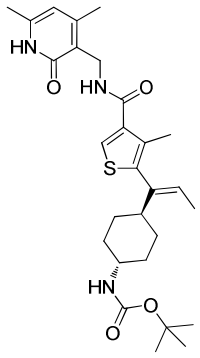


Al 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (300 mg, 0.600 mmoles) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 494 mmoles) y MeOH (2 mL). La reacción se agitó a TA durante 30 min,

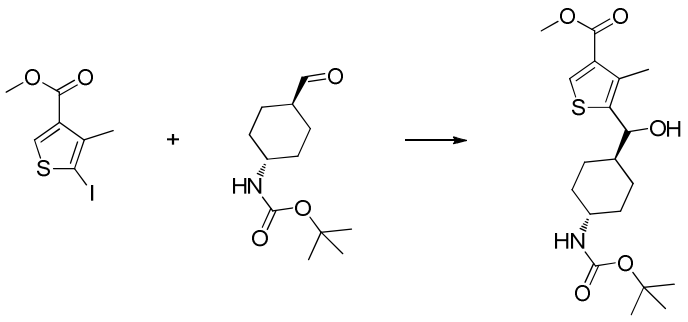
tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El material restante se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 30% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). El sólido resultante se trituró con Et_2O/éter pet. y se secó bajo vacío para dar (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida (230 mg, 0.576 mmoles, rendimiento al 96%) como un sólido blanco (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.77 - 5.71 (m, 3H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (dt, *J* = 9.0, 12.3 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 400.1.

EJEMPLO 34

((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



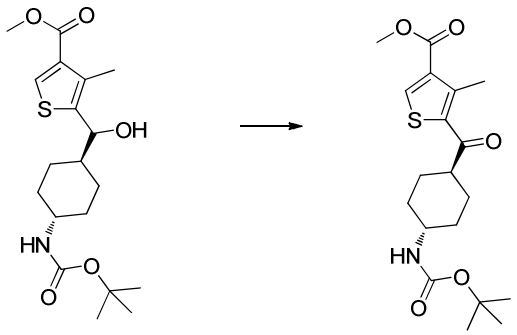
a) 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.0 g, 7.09 mmoles) en THF (25 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio

cloruro de isopropilmagnesio 1.3 N en THF (6.0 mL, 7.80 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en cual se agregó una solución de ((*trans*)-4-formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (2.0 g, 8.80 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 45 min, tiempo en el cual se templó con 1 N HCl (10 mL) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 15 a 40% de EtOAc en hexanos) produjo 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.78 g, 2.034 mmoles, rendimiento al 28.7%) como una espuma sólida blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 - 0.98 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 266.0 (-Boc, -H_2O), $[M+Na]^+$ 406.1.

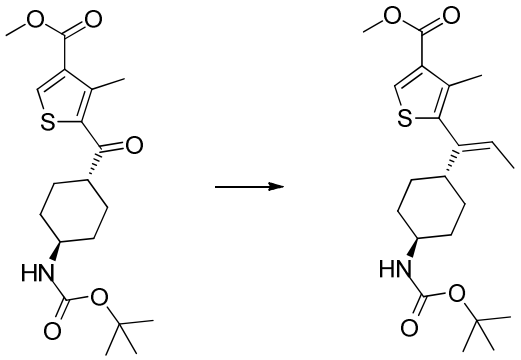
b) 5-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarbonil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (0 ºC) de 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (2.1 g, 5.48 mmoles) y piridina (0.9 mL, 11.13 mmoles) en DCM (50 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.5 g, 5.89 mmoles) en porciones durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se absorbió en EtOAc, y se trató con una solución acuosa de tiosulfato de sodio pentahidratado (10.0 g, 40.3 mmoles) y $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La suspensión se agitó casi hasta volverse homogénea (30 min), tiempo en el cual se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La fase de EtOAc se removió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna Isco RediSep Rf Gold, 0 a 5% de EtOAc en DCM). El sólido resultante se trituró con 10% de EtOAc en hexanos y se secó bajo vacío para dar 5-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarbonil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.07 g, 2.80

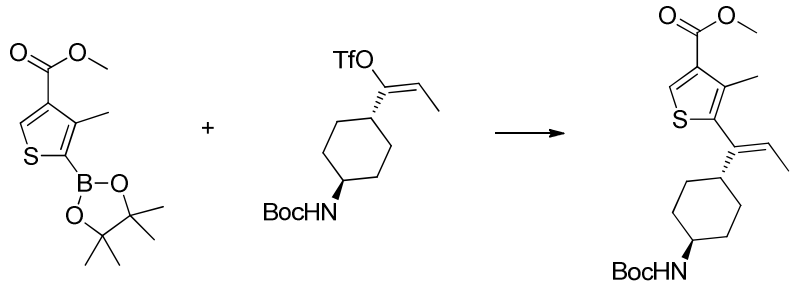
mmoles, rendimiento al 51.2%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (br. s., 1H), 2.89 (tt, *J* = 3.4, 11.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29 - 1.17 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 326.0 (-isobutileno), $[M+Na]^+$ 404.1.

c1) 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



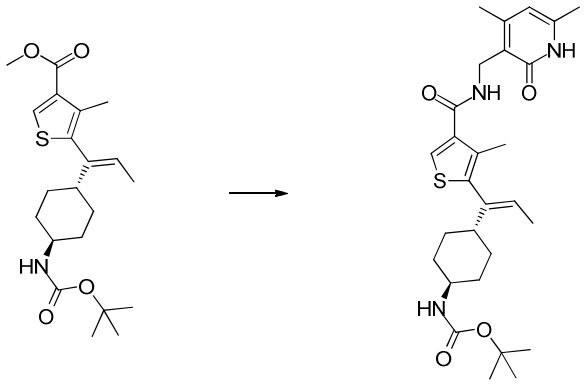
A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1.2 g, 3.23 mmoles) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 N en THF, 3.0 mL, 3.00 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se enfrió a -78 ºC. A la reacción naranja brillante se agregó una solución de 5-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarbonil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.0 g, 2.62 mmoles) en THF (5 mL). La reacción se agitó durante 1 h a -78 ºC, se dejó calentar a 0 ºC en un baño con hielo, se agitó durante 1 h, y se dejó calentar lentamente a TA durante l noche. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se absorbió en EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice ((Isco RediSep Rf Gold 80 g, 10 a 40% de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (480 mg, 1.220 mmoles, rendimiento al 46.5%) como un aceite claro (contaminado con ~10% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 294.1, $[M+H]^+$ -Boc $+Na^+$ 306.1, $[M+H]^+$ -isobutileno 338.1, $[M+Na]^+$ 416.1.

c2) Alternativamente, el compuesto del título se puede preparar por medio del siguiente procedimiento:



Una solución de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (3.5 g, 12.40 mmoles), (E)-1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il trifluorometansulfonato (4.81 g, 12.40 mmoles), y $NaHCO_3$ (3.13 g, 37.2 mmoles) en 1,4-dioxano (80 mL) y agua (20 mL) se desgasificó (N_2). A la solución se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.717 g, 0.620 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, tiempo en el cual se diluyó con EtOAc (30 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (7 % de EtOAc:hexanos) para dar 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (3.6 g, 8.69 mmoles, rendimiento al 70.1 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (s, 1H), 5.68-5.88 (m, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.80-3.91 (m, 3H), 3.36 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 3H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.41-1.50 (m, 9H), 1.23-1.37 (m, 3H), 1.02-1.18 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 200.9. MS(ES) $[M+Na]^+$ 416.1.

d) ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



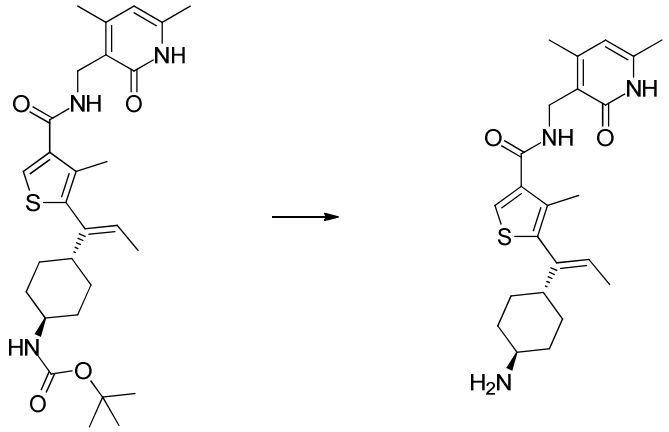
A una solución de 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1.194 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó

1 N NaOH (4.0 mL, 4.00 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío, se acidificó con 1 N HCl (4.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró .y se concentró bajo vacío.

Al residuo se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (250 mg, 1.325 mmoles), HOAt (170 mg, 1.249 mmoles) y DCM (25.00 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (150 µL, 1.364 mmoles) seguido por una base libre de EDC (220 mg, 1.417 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual la suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). El sólido resultante se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (430 mg, 0.837 mmoles, rendimiento al 70.1%) como un sólido blanco (contaminado con ~13% de isómero de olefina *Z*). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.73 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.10 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.23 - 1.09 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 514.3.

EJEMPLO 35

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-Aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

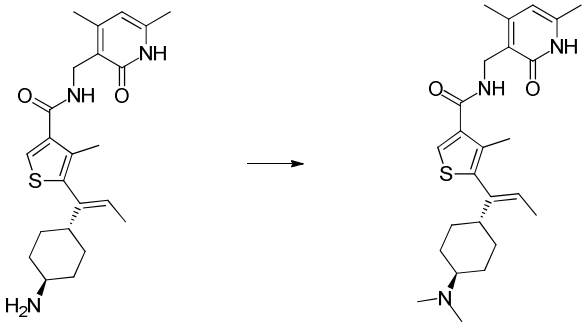


Al ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (390 mg, 0.759 mmoles) en MeOH (1 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min,

tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El sólido resultante se disolvió en MeOH (5 mL), se basificó con 1 N Na_2CO_3 (3 mL) y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con 10% de MeOH en DCM, se filtró libre de materiales insolubles, se enjuagó con 10% de MeOH en DCM y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 25% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter pet., se filtraron y se secaron bajo vacío para dar 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (310 mg, 0.750 mmoles, rendimiento al 99%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.72 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 414.1.

EJEMPLO 36

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

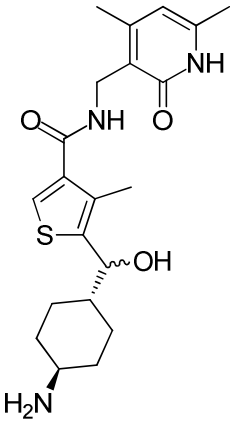


A una solución de 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (300 mg, 0.725 mmoles) en MeOH (15 mL) se agregó formaldehído (37% en peso de agua, 0.7 mL, 9.40 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (100 mg, 1.591 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 50% (5% de NH_4OH/EtOH) en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con DCM/hexanos, se filtraron y se secaron bajo vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida (200 mg, 0.453 mmoles, rendimiento al 62.4%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 8.04 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.74 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H),

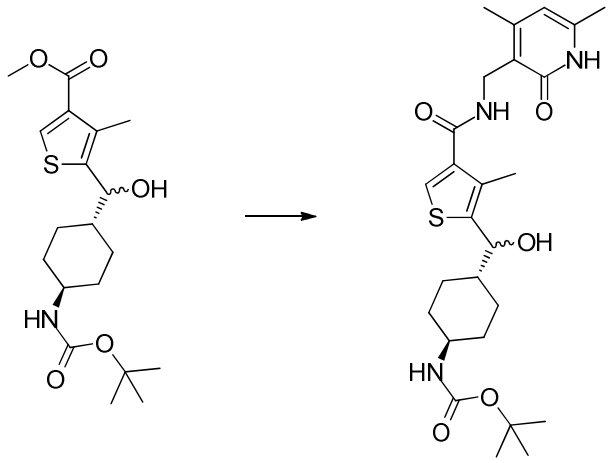
4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.30 - 1.10 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 442.2.

EJEMPLO 37

5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



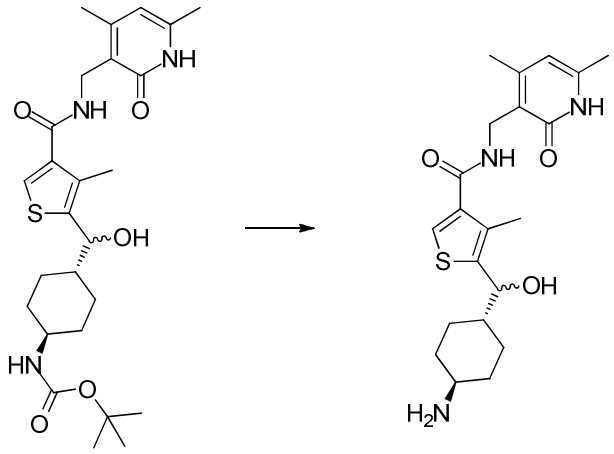
a) ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.77 g, 2.008 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, tiempo en el cual se concentró bajo vacío. El residuo se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL), se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío.

Al material resultante se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.4 g, 2.120 mmoles), HOAt (0.3 g, 2.204 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora y a la suspensión se le agregó NMM (0.235 mL, 2.137 mmoles), seguido por base libre de EDC (0.4 g, 2.58 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual la suspensión se filtró libre de insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado claro se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo vacío. El sólido resultante se trituró con 5% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar (*trans*)-4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0.64 g, 1.271 mmoles, rendimiento al 63.3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 4.2, 6.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 3.11 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (br. s., 1H), 1.77 (br. S., 1H), 1.71 (br. S., 1H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (br. S., 1H), 1.12 - 0.97 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 504.3.

b) 5-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

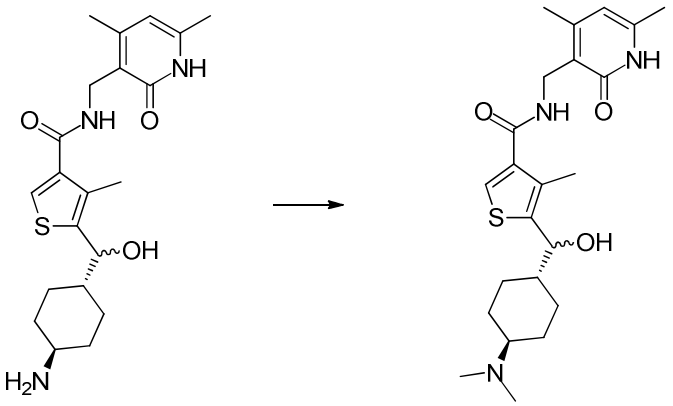


A ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1.191 mmoles) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles) y 6 N HCl (1 mL) para mantener la reacción en solución. La reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío, se trituró con Et_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar clorhidrato de 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-

carboxamida (550 mg, 1.188 mmoles, rendimiento al 100%) como un sólido blanco. La sal de HCl (500 mg) se convirtió en la base libre con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH/DCM (3x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 60% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras fueron combinadas y se evaporaron hasta sequedad. El residuo resultante se trituró con Et_2O, se filtró, se lavó con hexanos y se secó bajo vacío para dar 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (168 mg, 0.396 mmoles, rendimiento al 33.2%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.41 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.07 - 0.79 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

EJEMPLO 38

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

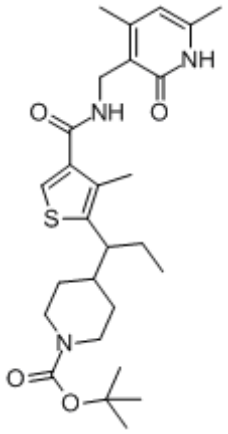


A una mezcla de clorhidrato de 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (490 mg, 1.114 mmoles) y NaOAc (100 mg, 1.219 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó formaldehído (37% en peso en agua, 1.0 mL, 13.43 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (150 mg, 2.387 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se templó con 6 N HCl (2 mL), se agitó durante 30 min y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con DCM (3x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 30% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM) produjo *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (136 mg, 0.315 mmoles,

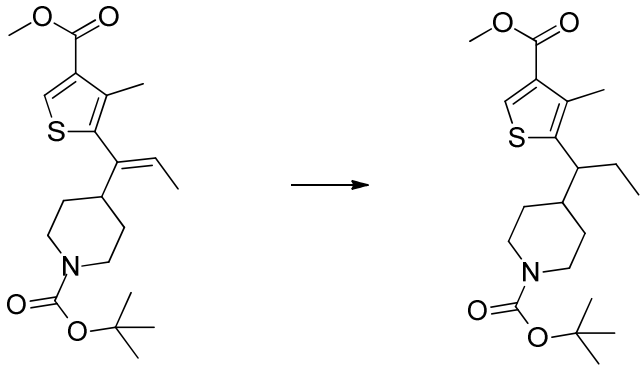
rendimiento al 28.3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.22 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 3H), 2.17 (br. s., 3H), 2.13 (br. s., 6H), 2.11 (br. s., 3H), 2.01 (br. s., 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.13 - 0.94 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 432.2.

EJEMPLO 39

4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



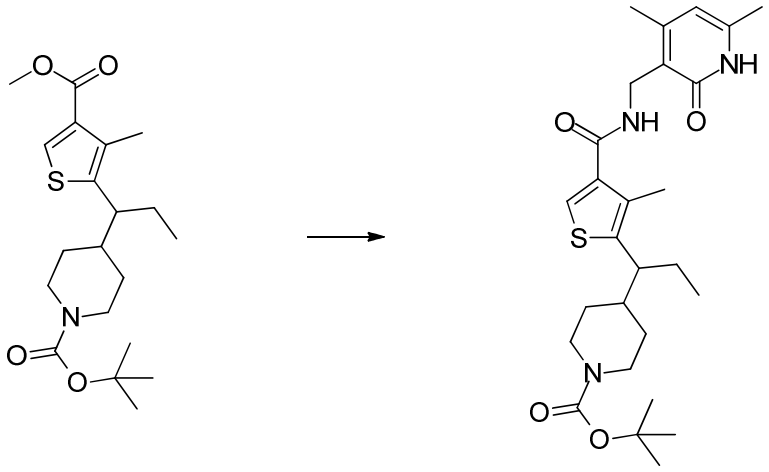
a) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 10% de Pd/C (activado, seco) (2.0 g, 1.879 mmoles) bajo N_2 se agregó cuidadosamente isopropanol (5 mL) para humedecer el catalizador. Una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (900 mg, 2.371 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó y el matraz se ajustó con dos globos de H_2. La reacción se agitó durante 3 días, tiempo en el cual se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (720 mg, 1.887

mmoles, rendimiento al 80%) como un aceite claro (contaminado con ~11% de éster etílico). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.01 (s, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.77 - 2.51 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 326.1 (-isobutileno), $[M+Na]^+$ 404.1.

b) 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



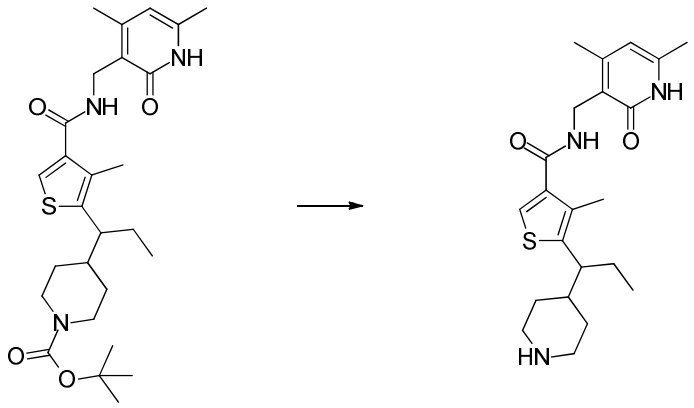
A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (710 mg, 1.861 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5.0 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, tiempo en el cual el MeOH se removió bajo presión reducida. La mezcla se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua fría y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco.

Al sólido blanco se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (370 mg, 1.961 mmoles), HOAt (260 mg, 1.910 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (220 µL, 2.001 mmoles) seguido por una base libre de EDC (320 mg, 2.061 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con 10% de MeOH/H_2O, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidini-1-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 1.674 mmoles, rendimiento al 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.40 - 1.30 (m,

2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H), 0.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 502.2.

EJEMPLO 40

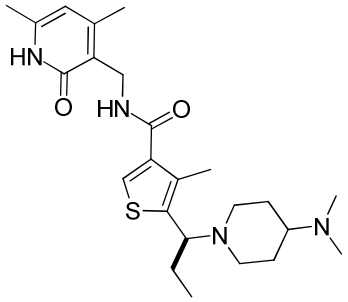
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida



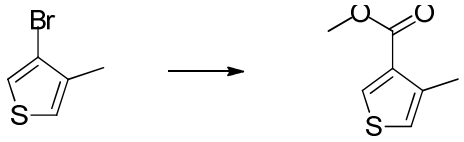
A 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (790 mg, 1.575 mmoles) en MeOH (1 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se basificó con 1 N Na_2CO_3, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 35% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter pet., se filtraron y se secaron bajo vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida (600 mg, 1.494 mmoles, rendimiento al 95%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.91 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.86 (ddd, *J* = 3.9, 7.3, 13.5 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 2H), 0.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 402.1.

EJEMPLO 41

(S)-(-)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

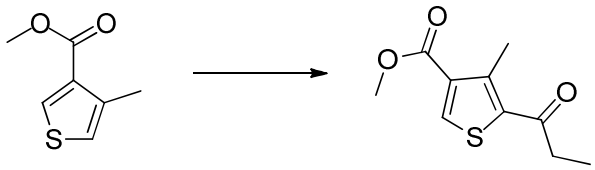


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



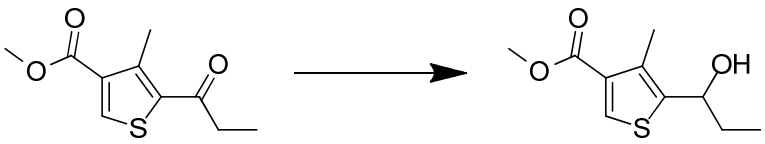
A una solución de 3-bromo-4-metiltiofeno (25 g, 141 mmoles) en THF (50 mL) bajo nitrógeno a TA se agregó gota a gota complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio (1.3 N in THF, 120 mL, 156 mmoles). La reacción se agitó durante la noche durante 24 h. La reacción se enfrió a -78 ºC (acetona, CO_2) y se trató con cloroformiato de metilo (12 mL, 155 mmoles) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró bajo vacío para remover la mayor parte del THF y se diluyó con EtOAc (200 mL). La solución se agregó a $NaHCO_3$ saturado (300 mL) y se agitó durante 60 min (la fase acuosa contenía una suspensión blanca). La mezcla se transfirió a un embudo separador. La fase acuosa inferior que contiene la suspensión blanca se removió y la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto de destiló bajo una trayectoria corta bajo vacío (3 a 2 mm Hg). La fracción principal se destiló a 55 – 65 ºC (baño de aceite 75 – 90 ºC). El primer licor y las fracciones principales se recolectaron. La fracción principal dio el producto 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (15.3 g, 98 mmoles, rendimiento al 69.4%) como un líquido claro (94% puro por medio de LCMS). El primer licor (3.2 g, 20.48 mmoles, 14.5%) fue 88% puro por medio de LCMS. El aceite marrón obscuro restante no tuvo ningún producto detectable por medio de LCMS: MS(ES) $[M+H]^+$ 156.8.

b) 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 250 mL se purgó con N_2 y se mantuvo bajo atmósfera inerte. El matraz de reacción se cargó con 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (9.99 g, 64.0 mmoles) como una solución de nitrometano (118 mL). A la reacción se le agregó anhídrido propiónico (9.84 mL, 77 mmoles), perclorato de litio (8.17 g, 77 mmoles), y trifluorometansulfonato de indio (III) (0.844 g, 3.20 mmoles). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, tiempo en el cual se templó con agua (100 mL). Las capas se separaron y las acuosas se extrajeron con DCM (100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. El residuo se secó además bajo vacío elevado durante la noche para dar 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo (11.99 g, 56.5 mmoles, rendimiento al 88%) como un sólido gris claro/marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (q, *J*=7.16 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 212.9. HPLC (Serie Agilent 1100, 5-95% de MeCN/H_20 con 0.1% de TFA en cada uno, 5 min) mostró > 99% de pureza, ta 3.05 min, UV 254nm.

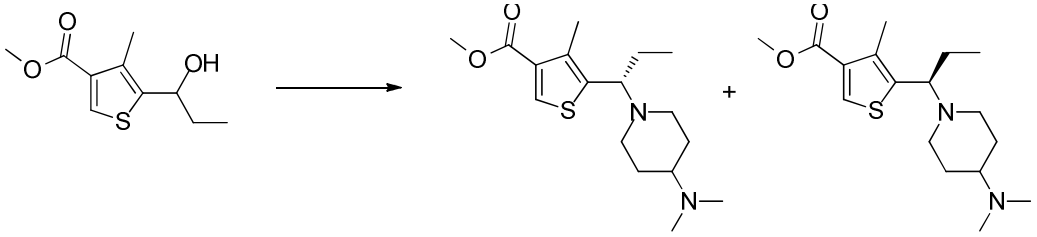
c) 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 1 L se purgó con N_2, luego se cargó con 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo (11.99 g, 56.5 mmoles), y THF (565 mL). La reacción se equipó con una barra agitadora magnética, septo de caucho y línea de N_2. Bajo atmósfera inerte la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_4$ (1.069 g, 28.2 mmoles) en 4 porciones iguales en intervalos de 3 min. La reacción se mantuvo bajo N_2 y se agitó durante la noche mientras el baño con hielo se dejó calentar lentamente a TA. Después de 16 h, LCMS mostró 28% de conversión. $NaBH_4$ adicional (0.759 g, 20.05 mmoles) se agregó y la reacción continuó agitándose a TA. Después de 3 h, LCMS mostró poco a ningún cambio en el progreso de la reacción. Otra porción de $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmoles) se agregó y la reacción continuó agitándose a TA. Después de 3 h, LCMS mostró 42% de conversión. Una porción final de $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmoles) se agregó y la reacción continuó agitándose a TA durante la noche. Después de 16 h, LCMS mostró 92% de conversión. La reacción se templó con agua (200 mL) y se

agitó a TA hasta que burbujeo fue lento. El producto se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (200 g de columna SiO_2, 150 mL/min, 100% de Hex 2 min, 0-30% 18min, 257nm) para dar 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo-oro de luz translúcida. (9.94 g, 45.5 mmoles, rendimiento al 80 %) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 5.62 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 4.80 (ddd, *J*=4.17, 5.75, 7.01 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 196.9.

d) (S)-(+)-Metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato



A un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado con N_2, se agregó 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (9.94 g, 46.4 mmoles) como una solución en DCM (60 mL). La reacción se mantuvo bajo presión positiva de N_2 y se enfrió en un hielo. Se agregó lentamente cloruro de tionilo (4.37 mL, 60.3 mmoles) como una solución en DCM (20.89 mL, 325 mmoles) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, tiempo en el cual se removió el baño con hielo y la reacción se mantuvo a TA durante 3 h. La reacción se concentró in vacuo y el residuo se evaporó de DCM (2 x 60 mL). Bajo atmósfera inerte, el residuo se disolvió con CH_3CN (60.6 mL, 1160 mmoles) y se enfrió a 0 °C. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min, tiempo en el cual una solución de *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (21.83 mL, 186 mmoles) en CH_3CN (10 mL) se agregó en 2 porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a TA durante 3 días. Se removió dimetilamino-piperidina-sal de HCl en exceso por filtración y la reacción se concentró. El residuo se trituró con EtOAc (200 mL) y se formó un sólido amarillo. El sólido se trató con CH_3CN (50 mL) y 3 N HCl en éter metílico de ciclopropilo (30 mL). El sólido restante se recolectó y se lavó con CH_3CN (2 x 20 mL) y Et_2O (20 mL). Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (5 mL) en agua (100 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se pasó a través de un tapón de sílice con EtOAc/hexanos y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con 0.5 N HCl (200 mL). La capa acuosa se diluyó con agua (30 mL), se lavó con EtOAc (2 x 100 mL), se basificó con 1 N Na_2CO_3 (120 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Los orgánicos combinados

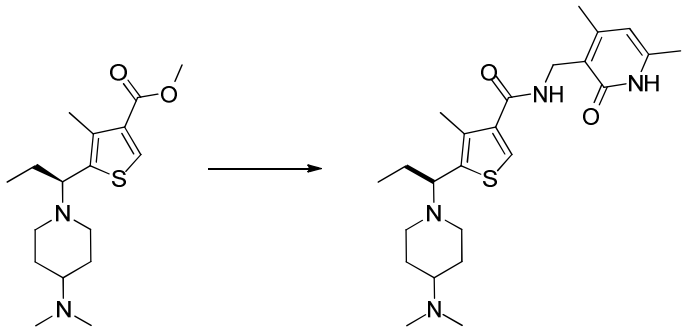
se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar (±)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (9.3 g, 28.6 mmoles, rendimiento al 61.7 %) como un aceite translúcido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=9.09 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=1.77, 11.12 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.81-1.98 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

La mezcla racémica se resolvió por HPLC preparativa (Chiralpak AD-H, 5 micras, 50 mm x 250 mm, 250 nm UV, 100 mL/min, 22 °C, 0.1% de isopropilamina en MeOH, isocrático) para producir (+)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (4.36 g, >99.8% ee, +14.0°, 48%) y (-)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (4.34 g, 99.0% ee, -14.2°, 48%) como aceites amarillos claros.

Datos para (+)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.18, 8.72 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=2.02, 11.12 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.83-2.00 (m, 4H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.18-1.42 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1. $[\alpha]_D$ = +14.0º (MeOH, c = 0.5, 21 ºC).

Datos para (-)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.05, 8.84 Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.84-1.98 (m, 4H), 1.66 (d, *J*=15.66 Hz, 2H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.18-1.43 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ = 325.1. $[\alpha]_D$ = -14.2º (MeOH, c = 0.5, 21 ºC).

e) (S)-(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



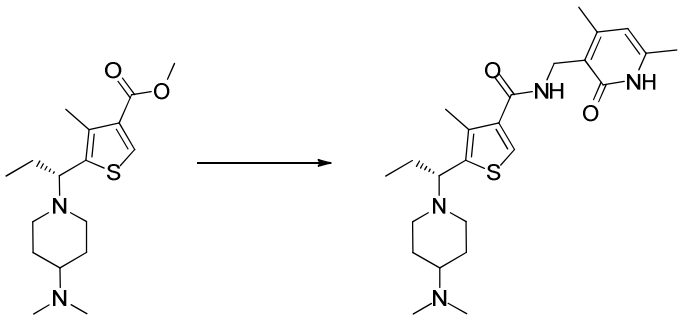
A una solución de (+)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato (4.36 g, 13.44 mmoles) en MeOH (24.46 mL, 605 mmoles) y THF (25.3 mL, 309 mmoles) se agregó 8 M NaOH (10.08 mL, 81 mmoles). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h,

tiempo en el cual los solventes orgánicos se removieron in vacuo. La solución acuosa restante se diluyó con agua (20 mL) y se enfrió en un baño con hielo con agitación. La solución enfriada se acidificó con 6 M HCl (13.55 mL, 81 mmoles) a pH ~4.5. El agua se removió in vacuo a 55 °C y el sólido restante se secó bajo vacío alto hasta que se obtuvo una masa consistente.

A una solución del residuo en DMF (50 mL) se agregó NMM (14.77 mL, 134 mmoles) y HATU (7.66 g, 20.16 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA, tiempo en el cual se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2.66 g, 14.11 mmoles). Después de completar la reacción (por LCMS), se vertió en una solución agitada de $NaHCO_3$ saturado (37.5 mL) y agua (112.5 mL). La solución acuosa se extrajo con DCM (5 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se cargó en una almohadilla de sílice y se purificó por cromatografía instantánea en fase normal (330 g, oro ISCO®, 100 mL/min, A: DCM, B: 5% de NH_4OH/MeOH, 0% de B durante 2 min, luego 0-20% de B durante 25 min, mantenido 20% durante 5 min) para dar (S)-(-)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida como un sólido cristalino blanco (2.83 g, 6.36 mmoles, rendimiento al 47.3%, -0.017°). Nota: la estereoquímica absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD, por sus siglas en inglés) con un nivel de confianza de 92% . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=10.36 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 9H), 1.82-1.99 (m, 4H), 1.68 (t, *J*=13.89 Hz, 2H), 1.52 (dd, *J*=5.68, 7.96 Hz, 1H), 1.18-1.42 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. $[\alpha]_D$ = -1.6º (EtOH, c = 1.0, 23.2 ºC).

EJEMPLO 42

(R)-(+)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

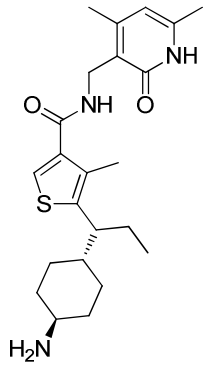


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41e, (-)-metil 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato se convirtió en (R)-(+)-N-((4,6-

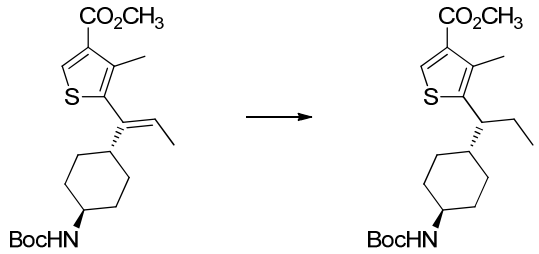
dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (1.72 g, 3.86 mmoles, rendimiento al 28.8 %, +0.017°) como un sólido blanco. Nota: la estereoquímica absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD, por sus siglas en inglés) con un nivel de confianza de 92% . ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=9.85 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=10.86 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 9H), 1.80-1.99 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.52 (dd, *J*=5.94, 8.46 Hz, 1H), 1.18-1.41 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. $[\alpha]_D$ = +1.6º (EtOH, c = 1.0, 22.7 ºC).

EJEMPLO 43

5-(1-((trans)-4-Aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



a1) 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



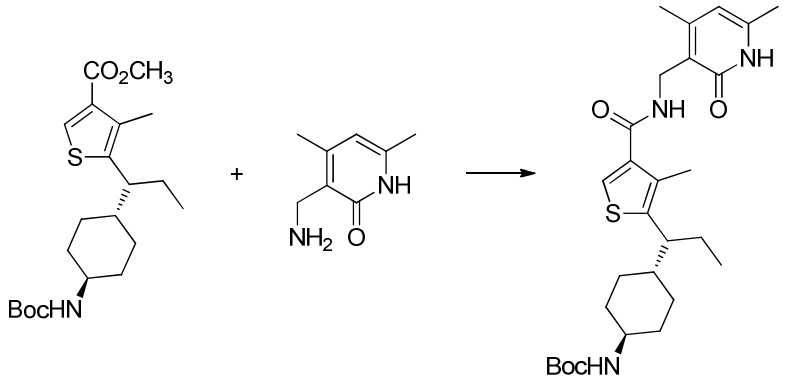
A 10% de Pd/C (activado en seco) (2.0 g, 1.879 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo N_2 se agregó cuidadosamente isopropanol (5 mL) para humedecer el catalizador. Una solución de 5-((E)-1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (900 mg, 2.287 mmoles) en MeOH (25 mL) entonces se agregó y dos globos de H_2 se fijaron. La reacción se agitó durante 3 días, tiempo en el cual se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se

evaporó hasta sequedad bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix®, ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 5 – 25% de EtOAc en hexanos) para dar 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (480 mg, 1.213 mmoles, rendimiento al 53.1 %) como una espuma sólida blanca. El material se contaminó con ~20% de isómero de *cis*-ciclohexano (por ^{1}H RMN). ^{1}H RMN (*trans*-isómero principal, 400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.13 - 0.95 (m, 2H), 0.75 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 296.1, $[M+H]^+$ -Boc $+Na^+$ 308.0, $[M+H]^+$ -isobutileno 340.1, $M+Na^+$ 418.1.

a2) Alternativamente, el compuesto del título se puede preparar por medio del siguiente procedimiento:

A 10% de Pd/C (activado en seco, 11.4 g, 107 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo N_2 se agregó cuidadosamente 1-propanol (20 mL) por los lados del matraz para humedecer el catalizador. Una solución de 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (preparado por lo métodos análogos al Ejemplo 34c2) (5.74 g, 14.59 mmoles) en MeOH (100 mL) se agregó y dos globos de H_2 se fijaron. La reacción se agitó durante 3 días, llenando los globos periódicamente cuando bajaron. La reacción se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 5 a 25% de EtOAc en hexanos) para dar 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (4.23 g, 10.69 mmoles, rendimiento al 73.3 %) como una espuma sólida blanca. ^{1}H RMN muestra >95% del regioisómero de ciclohexano *trans* vs. *cis*. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.92-8.09 (m, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.79-3.92 (m, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 3H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.34-1.49 (m, 11H), 0.93-1.14 (m, 4H), 0.63-0.81 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 296.1, $[M+H]^+$ -Boc $+Na^+$ 308.1, $[M+H]^+$ -isobutileno 340.1, $M+Na^+$ 418.2.

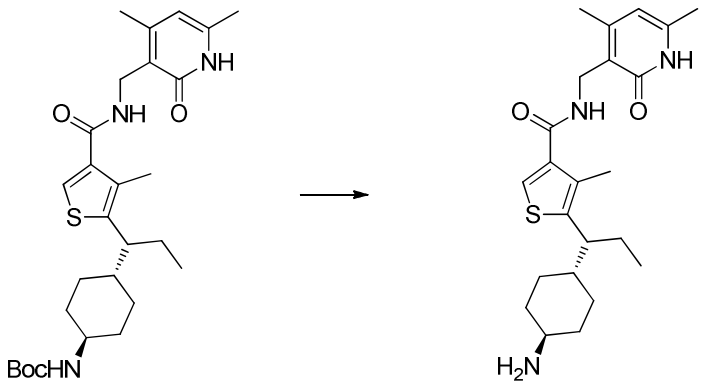
b) ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-(1-((trans)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1.188 mmoles) en MeOH (25 mL) se agregó 1 N NaOH (5.0 mL, 5.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró bajo vacío para remover el MeOH y se acidificó con 1 N HCl (5.0 mL). El precipitado se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

Al residuo anterior se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (250 mg, 1.325 mmoles), HOAt (170 mg, 1.249 mmoles) y DCM (25 mL). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se le agregó NMM (145 µL, 1.319 mmoles) seguido por una base libre de EDC (220 mg, 1.417 mmoles). La reacción se agitó durante la noche y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 2 – 10% de EtOH en EtOAc) para dar ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (520 mg, 1.008 mmoles, rendimiento al 85 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20% de cis-ciclohexano). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.51 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.36 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 4H), 0.73 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 516.3.

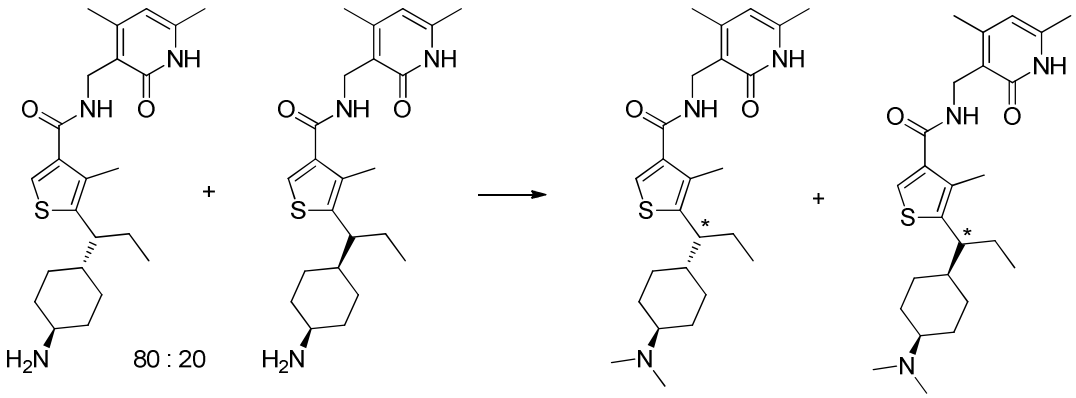
c) 5-(1-((trans)-4-Aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



A una solución de ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (510 mg, 0.989 mmoles) en MeOH (1 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 80 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El sólido restante se disolvió en MeOH (10 mL), se basificó con 1 N Na_2CO_3 (2 mL) y se evaporó hasta sequedad bajo vacío. Los sólidos se trituraron y se extrajeron con 10% de MeOH en DCM (2 x 25 mL), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 35% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter de petróleo, se filtraron y se secaron bajo vacío para dar 5-(1-((trans)-4-aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (410 mg, 0.987 mmoles, rendimiento al 100 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20% de cis-ciclohexano). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 4H), 1.03 - 0.81 (m, 4H), 0.68 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 416.2.

EJEMPLOS 44 A 47

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida y N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

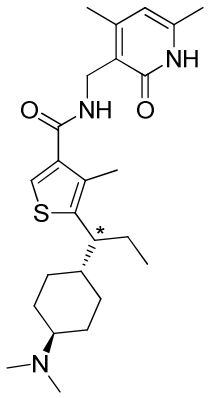


A una solución de 5-(1-((trans)-4-aminociclohexil)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (400 mg, 0.962 mmoles, mezcla de enantiómeros y contiene ~20% de cis-ciclohexano) en MeOH (15 mL) se agregó formaldehído (37% en peso de agua, 0.8 mL, 10.75 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min, tiempo en el cual se agregó $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.069 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Analogix SF25-40g, 10 a 35% (5% de NH_4OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con Et_2O/éter de petróleo, se filtraron y se secaron al vacío para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (240 mg, 0.541 mmoles, rendimiento al 56.2 %) como un sólido blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20% del cis-ciclohexano; 4 compuestos en total).

La mezcla se resolvió por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD-H, 5 micras, 30 mm x 250 mm, 300 nm UV, 45 mL/min, 22 °C, 85:15:0.2 n-heptano:EtOH:isopropilamina, isocrático) para dar los cuatro compuestos purificados de configuración desconocida absoluta en C*.

EJEMPLO 44

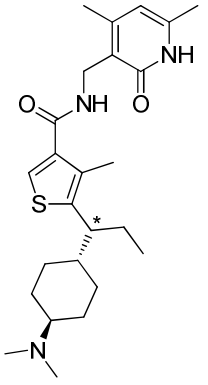
(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



Obtenido 63 mg (>99.8% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 1.21-1.40 (m, 2H), 0.83-1.15 (m, 4H), 0.69 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = -13.5º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta desconocida en C*.

EJEMPLO 45

(+)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

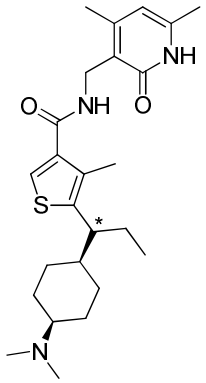


Obtenido 64 mg (97.4% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 0.80-1.16 (m, 4H), 0.69 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = +13.0º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta

desconocida en C*.

EJEMPLO 46

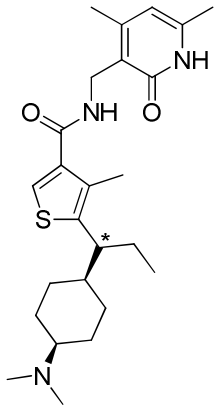
(+)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



Obtenido 21 mg (>99.8% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br. s., 1H), 7.97 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=4.29 Hz, 6H), 2.12 (d, *J*=3.54 Hz, 9H), 1.98 (br. s., 1H), 1.88 (ddd, *J*=4.29, 7.39, 13.58 Hz, 1H), 1.74 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 1.46-1.67 (m, 3H), 1.40 (d, *J*=5.05 Hz, 1H), 1.19-1.33 (m, 4H), 1.14 (d, *J*=3.54 Hz, 1H), 0.68 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = +38.5º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta desconocida en C*.

EJEMPLO 47

(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

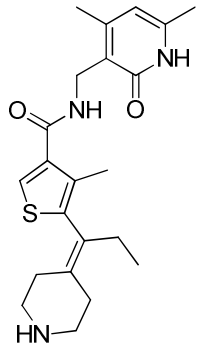


Obtenido 22 mg (99.2% ee): ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s.,

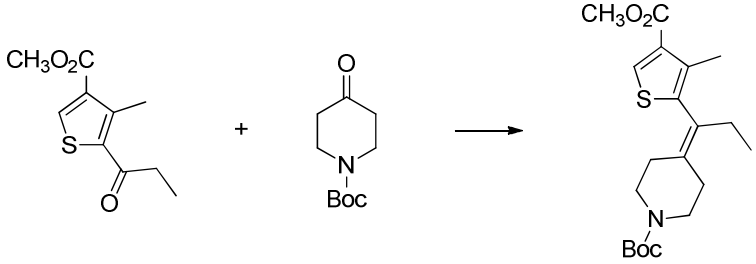
1H), 7.99 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.78 (br. s., 1H), 2.19 (d, *J*=3.54 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.83-2.00 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=13.14 Hz, 1H), 1.45-1.67 (m, 4H), 1.17-1.42 (m, 5H), 0.68 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = -37.5º (MeOH, c = 0.20, 22 ºC). Configuración absoluta desconocida en C*.

EJEMPLO 48

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



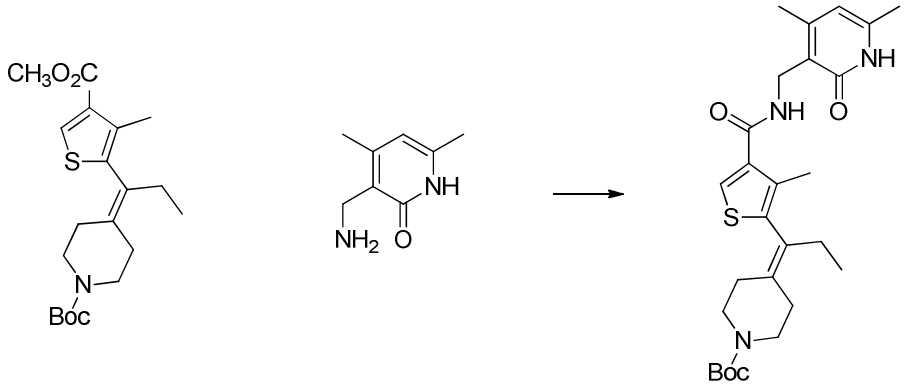
a) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión enfriada (0 ºC) de polvo de zinc (2.1 g, 32.1 mmoles) en THF (30 mL) bajo nitrógeno se agregó lentamente cloruro de titanio (IV) (1.7 mL, 15.51 mmoles). La suspensión negra resultante se calentó a reflujo (baño de aceite a 70 °C) durante 2 h. La reacción se enjuagó con THF fresco para permitir la agitación. Una solución de 4-metil-5-propioniltiofen-3-carboxilato de metilo (0.5 g, 2.356 mmoles), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 7.53 mmoles) y piridina (2.0 mL, 24.73 mmoles) en THF (5 mL) se agregó y se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se dejó enfriar a TA y se templó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los orgánicos combinados se filtraron a través de una almohadilla de Celite®, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El clorhidrato de amina cruda se absorbió en DCM (30.0 mL) y se trató con TEA (0.4 mL, 2.87 mmoles) y Boc_2O (0.638 mL, 2.75 mmoles). La reacción se mantuvo durante 1 h, tiempo en el cual se purificó por

cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 5 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.36 g, 0.949 mmoles, rendimiento al 40.3%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.44 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.35 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.95 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 280.0, $[M+H]^+$ -isobutileno 324.1, $M+N^+$ 402.1.

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

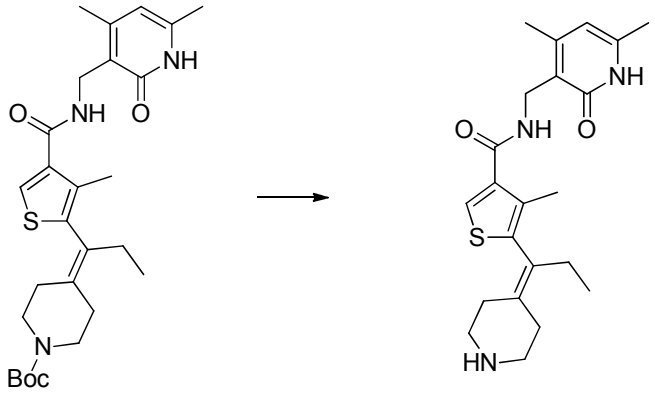


A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.922 mmoles) en MeOH (15 mL) se agregó 1 N NaOH (3.0 mL, 3.00 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró bajo vacío para remover el MeOH y se acidificó con 1 N HCl (3.0 mL). La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco.

Al residuo anterior se le agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (190 mg, 1.007 mmoles), HOAt (126 mg, 0.922 mmoles), DCM (DCM) (20 mL) y NMM (111 µL, 1.010 mmoles). La suspensión se dividió con una barra agitadora. A la suspensión de agitación se la agregó base libre de EDC (160 mg, 1.031 mmoles). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 2 a 10% de EtOH en EtOAc). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo vacío. El residuo se trituró con 10% de MeOH/H_2O frío, se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0.761 mmoles, rendimiento al 82%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 8.01 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.36 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.28 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.39

(s, 9H), 0.87 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 500.2.

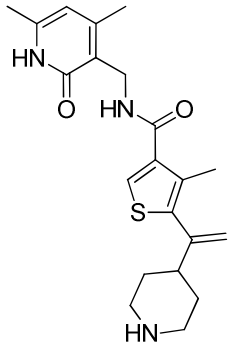
c) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida



A una solución de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.35 g, 0.700 mmoles) en MeOH (2 mL) se agregó con agitación 4 N HCl en 1,4-dioxano (15 mL, 60.0 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se basificó con 1 N Na_2CO_3 (2 mL) y se volvieron a evaporar hasta sequedad. El sólido restante se trituró con 20% de MeOH en DCM (30 mL), se filtró, y se enjuagó con 20% de MeOH fresco en DCM (20 mL). El filtrado se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 20 a 70% (5% de NH_4OH / MeOH) en DCM. El residuo purificado se trituró con (1:1) Et_2O en éter de petróleo para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida (245 mg, 0.613 mmoles, rendimiento al 88%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.74 (br. s., 2H), 2.59 (br. s., 2H), 2.33 - 2.21 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 400.1.

EJEMPLO 49

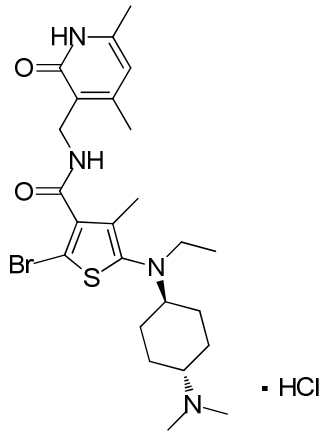
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida



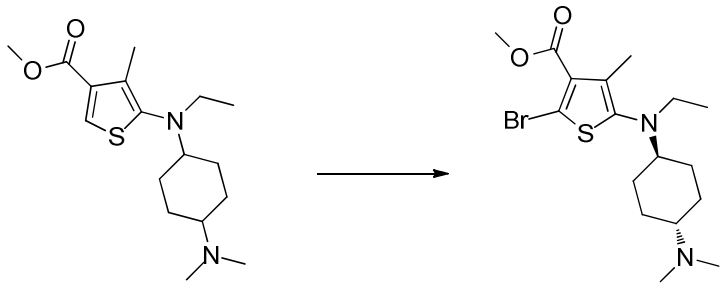
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 33, se preparó *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil tiofen-3-carboxamida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 - 1.33 (m, 1 H) 1.48 (s, 1 H) 1.68 (d, *J*=13.39 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 s, 3 H) 2.4-2.5 (m,1 H) 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 3.02-3.05 (m, 2 H) 4.11 - 4.30 (m, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 5.29 (s, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 5.8 (s,1H) 7.7 (s, 1 H) 8.0 (m, 1 H) 12.5 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 386.1.

EJEMPLO 50

Clorhidrato de 2-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

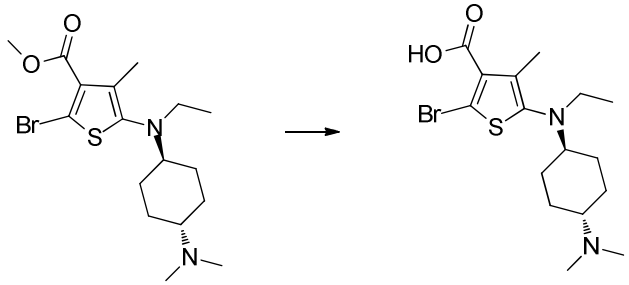


a) 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Una solución de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.21 g, 16.06 mmoles) en DMF (32 mL) se trató con NBS (4.00 g, 22.48 mmoles) y se agitó bajo argón a TA durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y solución saturada de Na_2CO_3 (pH 9, 1 mL). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los orgánicos se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 24 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-15%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir 2-bromo-5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (3.83 g) como una mezcla de isómeros de ciclohexilo cis- y trans. La mezcla entonces se separó por HPLC (Chiralpak AD-H, 5 micras, 50 mm x 250 mm, 97:3:0.1 CH_3CN:alcohol isopropílico: isopropilamina, 100 mL/min) para producir 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de etilo (2.64 g, 6.41 mmoles, rendimiento al 39.9%) como un alquitrán naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3 H) 2.94 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.27 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 4 H) 1.16 - 1.34 (m, 4 H) 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 403, 405.

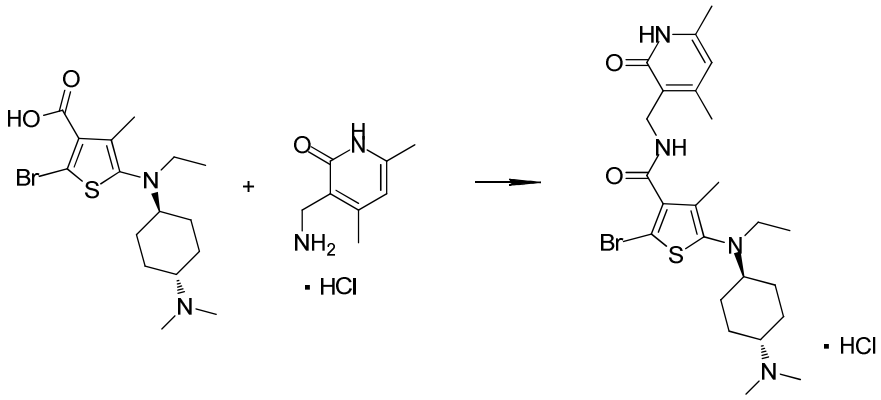
b) Ácido 2-Bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Una solución de 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.150 g, 0.372 mmoles) en MeOH (1.5 mL) y THF (0.300 mL)

se trató con 6 M NaOH (0.310 mL, 1.859 mmoles). La reacción se calentó en un baño con aceite a 45 ºC durante 18 h. La reacción se neutralizó con 5 M HCl (0.372 mL, 1.859 mmoles) y se concentró hasta sequedad. MS(ES) $[M+H]^+$ 389.

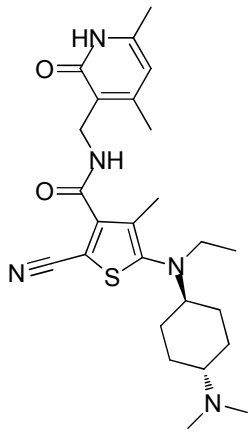
c) Clorhidrato de 2-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



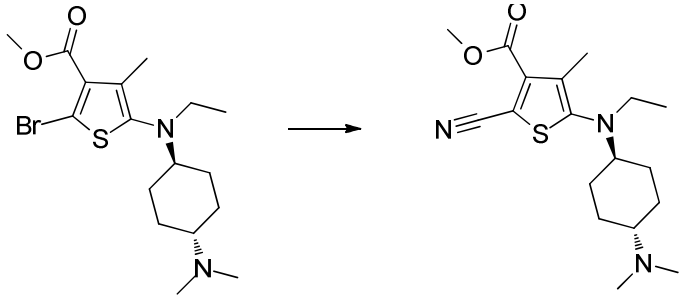
Ácido 2-Bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.145 g, 0.372 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.077 g, 0.410 mmoles), EDC (0.086 g, 0.447 mmoles), y HOAt (0.061 g, 0.447 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (3.5 mL) y NMM (0.164 mL, 1.490 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 18 h bajo argón. La reacción se diluyó con agua (10 mL) dando como resultado una solución homogénea. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100, Varian Polaris C18, gradiente de 5-95% de MeCN en agua con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se trataron con 5 M HCl (1 mL), y se concentraron (co-evaporación con TBME) para producir clorhidrato de 2-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.178 g, 0.302 mmoles, rendimiento al 81 %) como un sólido naranja claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.33 - 10.47 (m, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.26 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.89 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.62 - 2.65 (m, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 1.89 - 1.97 (m, 2 H) 1.38 - 1.52 (m, 2 H) 1.18 - 1.33 (m, 2 H) 0.90 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 523, 525.

EJEMPLO 51

2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

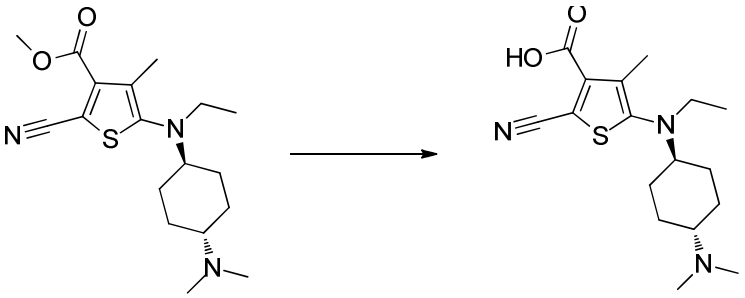


a) 2-ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



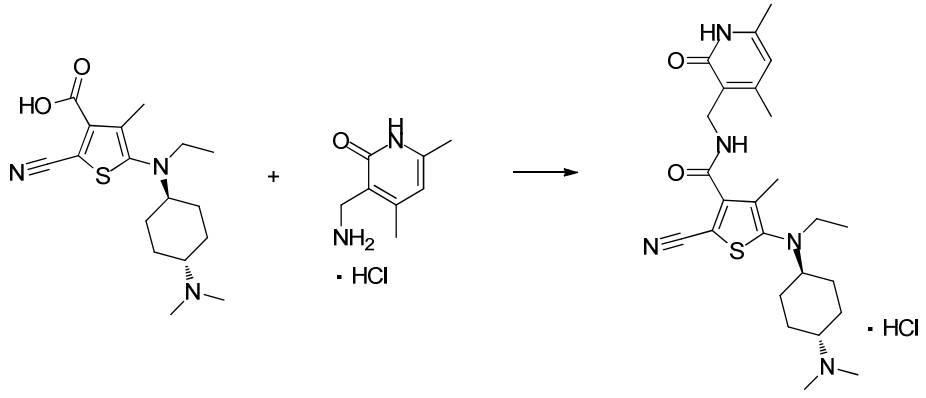
Una solución de 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.240 g, 0.595 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con cianuro de cobre (I) (0.064 g, 0.714 mmoles). La mezcla tostada resultante se calentó a 130 ºC bajo argón durante 15 min, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se diluyó con agua (8 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante 15 min y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y heptanos para producir 2-ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo crudo (0.167 g, 0.430 mmoles, rendimiento al 72.3%) como un sólido verde pálido. MS(ES) $[M+H]^+$ 350.

b) Ácido 2-Ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Una solución de 2-ciano-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.067 g, 0.192 mmoles) en MeOH (1.5 mL) y THF (0.300 mL) se trató con 6 M NaOH (0.160 mL, 0.959 mmoles). La reacción se calentó en un baño con aceite a 45 ºC durante 18 h. La reacción se concentró en alúmina neutra y se purificó en ISCO® Combiflash Rf en 24 g de alúmina básica utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-10%). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para dar un residuo gris. MS(ES) $[M+H]^+$ 336.

c) Clorhidrato de 2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

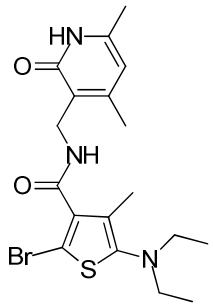


2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.034 g, 0.064 mmoles, rendimiento al 34.0 %) se obtuvo como su sal clorhidrato (sólido naranja) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50c. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br. s., 1 H) 8.52 - 8.61 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.29 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.98 - 3.13 (m, 3 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 2.65

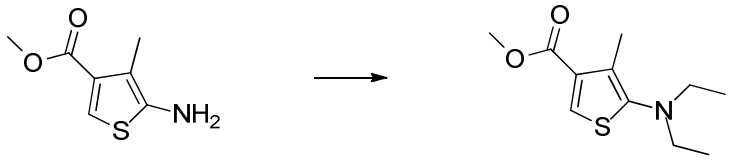
(d, *J*=5.05 Hz, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.97 - 2.08 (m, 5 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.29 - 1.58 (m, 4 H) 0.91 - 0.98 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.

EJEMPLO 52

2-Bromo-5-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

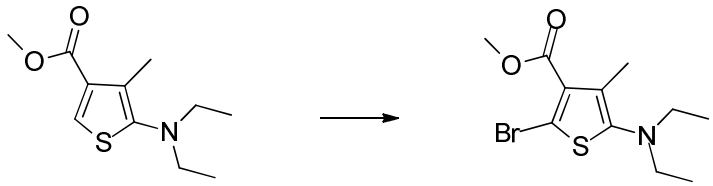


a) 5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



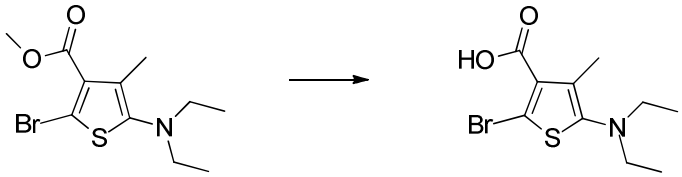
[Nota: este procedimiento detalla el aislamiento de un producto secundario menor de la reacción] A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.322 g, 1.881 mmoles) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (0.33 mL, 2.243 mmoles) en DCE (15 mL) bajo argón se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1.196 g, 5.64 mmoles), seguido por AcOH (0.32 mL, 5.59 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente durante 4.5 h ($NaBH(OAc)_3$ adicional (0.399 g, 1.881 mmoles) se agregó después de 3 h). Luego se agregó acetaldehído (0.159 mL, 2.82 mmoles). Después de 15 min de agitación, la mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y agua (10 mL). El pH se ajustó a 7.5 con $NaHCO_3$ saturado y la solución bifásica se agitó a TA durante 3 días. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-10%). La fracción que contiene el producto secundario menor se combinó y se concentró para producir 5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.054 g, 0.226 mmoles, rendimiento al 12%) como un aceite rojo claro. MS(ES) $[M+H]^+$ 228.

b) 2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



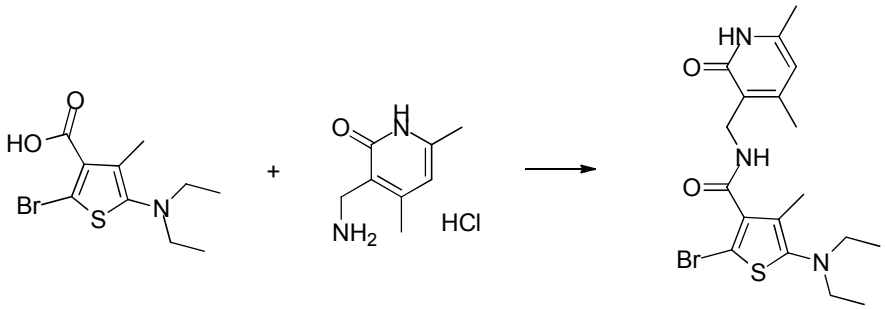
2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.056 g, 0.174 mmoles, rendimiento al 73.1 %) se obtuvo como un alquitrán obscuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50a y se utilizó sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 3 H) 2.92 (q, J=7.16 Hz, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 1.03 (t, J=7.20 Hz, 6 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348, 350.

c) Ácido 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.052 g, 0.169 mmoles, rendimiento al 94 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 292, 294.

d) 2-Bromo-5-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

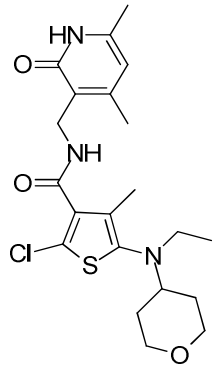


Ácido 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.050 g, 0.171 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.036 g, 0.188 mmoles), EDC (0.039 g, 0.205 mmoles), y HOAt (0.028 g, 0.205 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (2 mL) y NMM (0.075 mL, 0.684 mmoles). La reacción se agitó a TA bajo argón durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (15 mL). Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua para producir 2-bromo-

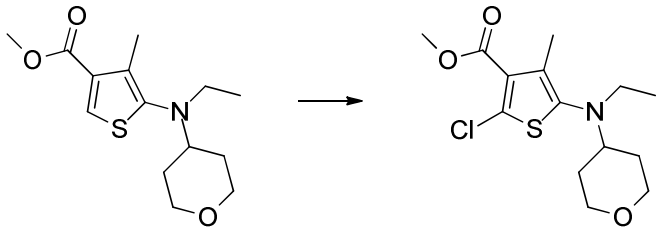
5-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.019 g, 0.042 mmoles, rendimiento al 24.74 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1 H) 8.13 - 8.33 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.84 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 2.19 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 0.95 (t, J=7.07 Hz, 6 H) MS(ES) $[M+H]^+$ 426, 428.

EJEMPLO 53

2-Cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



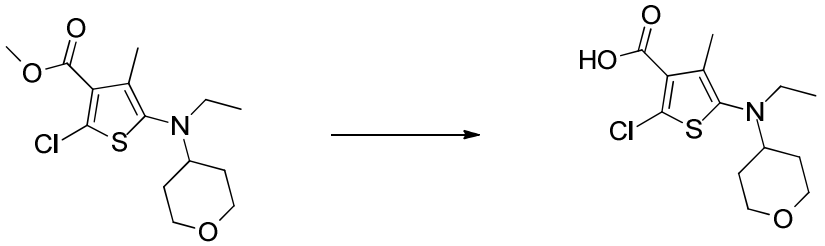
a) 2-cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Una solución de 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.217 g, 0.766 mmoles) en DMF (2 mL) se trató con NCS (0.143 g, 1.072 mmoles) y se agitó a TA bajo argón. Ocurrió una reacción mínima, así la mezcla se calentó a 95 ºC durante 10 min, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA, se diluyó con 20 mL de agua, y se trató con 1 mL de solución saturada de Na_2CO_3. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los orgánicos se concentraron en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de EtOAc en heptanos (0-30%) para producir 2-cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.163 g, 0.472 mmoles, rendimiento al 61.6 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 - 4.04 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.31 - 3.43 (m, 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.74 - 1.83 (m, 2 H) 1.53 - 1.68 (m, 2 H)

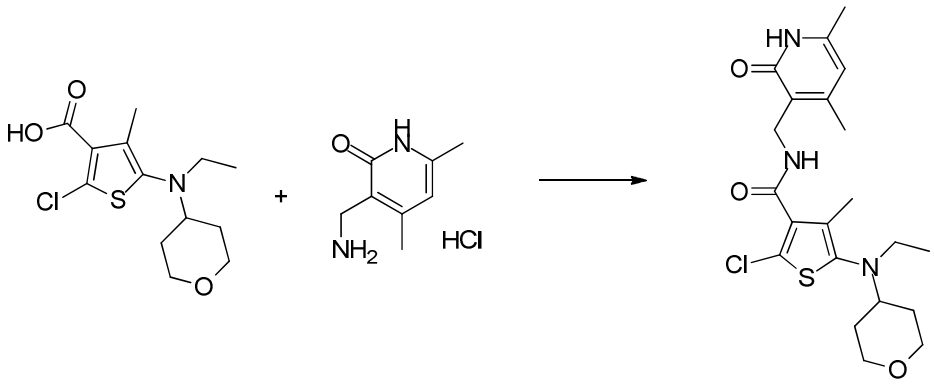
1.00 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 318.

b) Ácido 2-Cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-Cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.156 g, 0.488 mmoles, rendimiento al 95 %) se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 304.

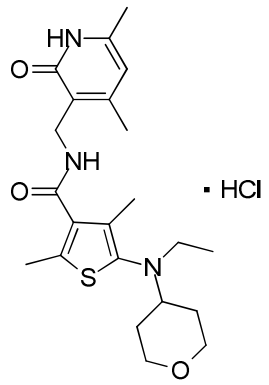
c) 2-Cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



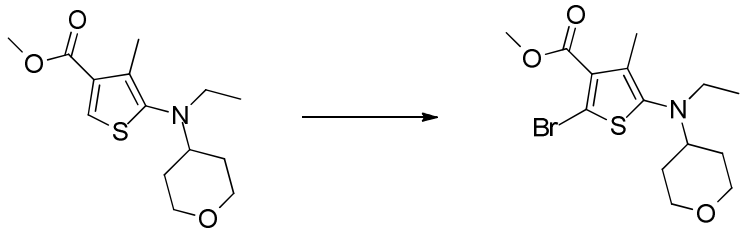
Ácido 2-Cloro-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.152 g, 0.500 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.104 g, 0.550 mmoles), EDC (0.115 g, 0.600 mmoles), y HOAt (0.082 g, 0.600 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (5 mL) y NMM (0.220 mL, 2.001 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 18 h bajo argón. La reacción se diluyó con 25 mL de agua, se agitó durante 15 min, y se filtró para producir 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.099 g, 0.215 mmoles, rendimiento al 42.9 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (br. s., 1 H) 8.29 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 2.83 - 2.97 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 1.63 - 1.75 (m, 2 H) 1.31 - 1.47 (m, 2 H) 0.90 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 438.

EJEMPLO 54

Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida

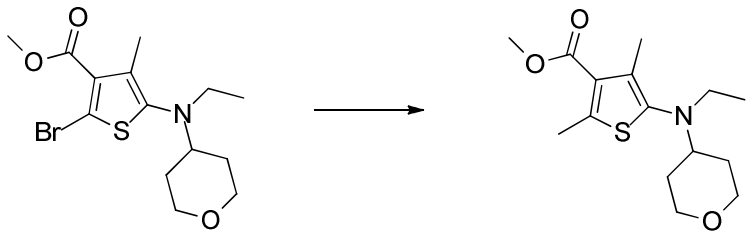


a) 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



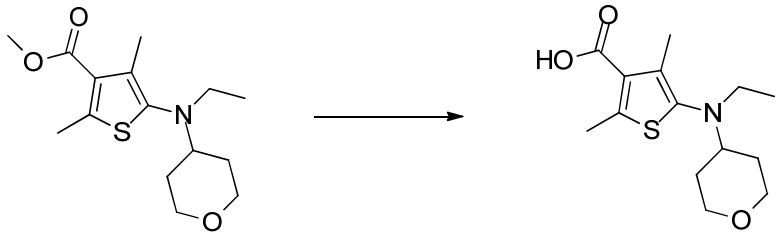
Una solución de 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.307 g, 1.083 mmoles) en DMF (2 mL) se trató con NBS (0.270 g, 1.517 mmoles) y se agitó bajo argón a TA. Después de 15 min, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y Na_2CO_3 saturado (1 mL, pH 9). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los orgánicos se lavaron con agua (50 mL), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a un alquitrán verdoso. El material se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de heptano: EtOAc (0-30%) para producir 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.258 g, 0.691 mmoles, rendimiento al 63.8 %) como un alquitrán naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 - 3.88 (m, 5 H) 3.27 (m, J=11.70, 11.70, 1.90 Hz, 2 H) 2.88 - 2.98 (m, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.70 (m, J=12.40, 1.80 Hz, 2 H) 1.38 (m, J=12.00, 12.00, 12.00, 4.50 Hz, 2 H) 0.90 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 362, 364.

b) 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxilato de metilo



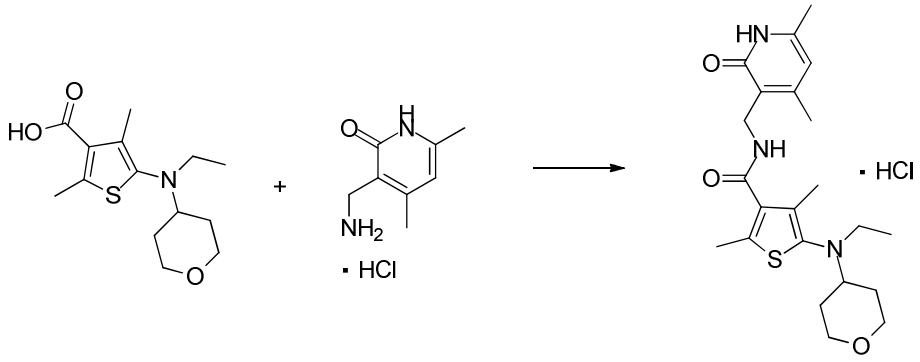
2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.258 g, 0.712 mmoles), Cs_2CO_3 (0.464 g, 1.424 mmoles) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.058 g, 0.071 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1.667 mL) se trató con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0.149 mL, 1.068 mmoles). El frasco de reacción se enjuagó con argón, se selló, y se calentó a 85 ºC durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a TA y la fase orgánica se concentró en sílice. El material se purificó sobre un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de EtOAc en heptanos (0-20%) para producir 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.122 g, 0.345 mmoles, rendimiento al 48.4 %) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (dd, *J*=12.00, 1.89 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J*=11.75, 1.77 Hz, 2 H) 2.83 - 3.06 (m, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.78 (dd, *J*=12.63, 1.77 Hz, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 0.91 - 1.04 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 298.

c) Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxílico



Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxílico (0.116 g, 0.344 mmoles, rendimiento al 84 %) se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 284.

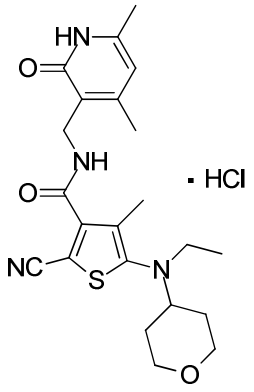
d) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida



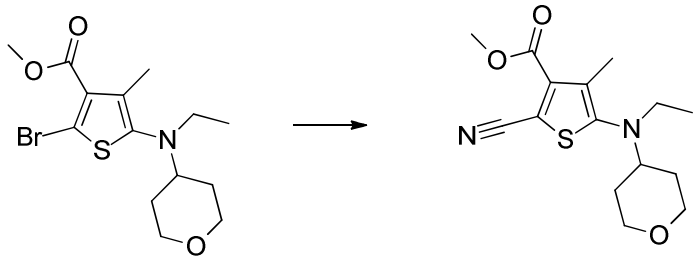
Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxílico (0.116 g, 0.409 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.085 g, 0.450 mmoles), EDC (0.094 g, 0.491 mmoles), y HOAt (0.067 g, 0.491 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (3 mL) y NMM (0.180 mL, 1.637 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 2 h bajo argón. La reacción se concentró a un alquitrán espeso en un evaporador giratorio (temperatura del baño 60 ºC). El material se concentró en sílice y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH p/ 1% de NH_4OH (0-15%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar un alquitrán pegajoso claro. El residuo se disolvió en 3 mL 50/50 de MeOH/agua con 2 gotas de TFA y se purificó por medio de RP-HPLC (Gilson®, Sunfire C18 OBD columna 5 uM, gradiente de 5-55% de MeCN en agua con 0.1% de TFA). Las fracciones del producto se combinaron, se trataron con 5M HCl (1 mL), y se concentraron para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida (0.124 g, 0.259 mmoles, rendimiento al 63.4 %) como su sal clorhidrato (sólido vítreo claro que se secó a una espuma blanca bajo hi-vac). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1 H) 8.02 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.25 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.75, 2.40 Hz, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 2 H) 2.87 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 1.69 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 1.30 - 1.48 (m, 2 H) 0.88 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 418.

EJEMPLO 55

Clorhidrato de 2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

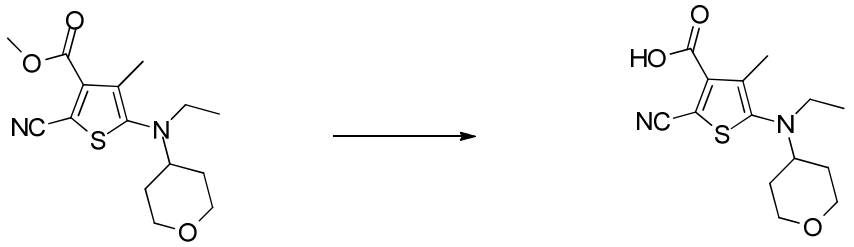


a) 2-ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



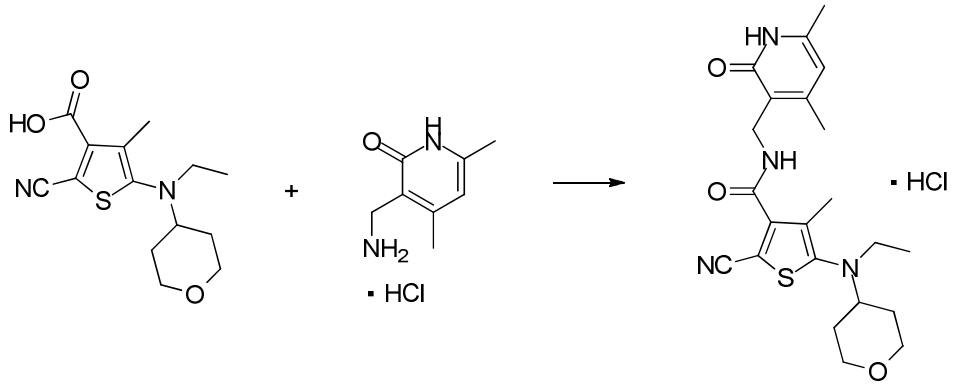
Una solución de 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.276 g, 0.762 mmoles) en DMF (3 mL) se trató con cianuro de cobre (I) (0.082 g, 0.914 mmoles). La mezcla tostada resultante se calentó bajo argón a 130 ºC durante 30 min, tiempo en el cual se dejó enfriar a TA y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 24 g de sílice utilizando un gradiente de heptano: EtOAc (0-5%) para producir 2-ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.045 g, 0.131 mmoles, rendimiento al 17.24 %) como un aceite rojo crudo. MS(ES) $[M+H]^+$ 309.

b) Ácido 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.043 g, 0.139 mmoles, rendimiento al 95 %) se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 295.

c) Clorhidrato de 2-Ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

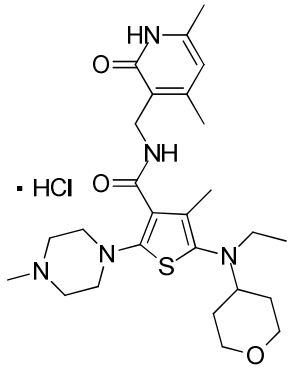


Ácido 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.041 g, 0.139 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.029 g, 0.153 mmoles), EDC (0.032 g, 0.167 mmoles), y HOAt (0.023 g, 0.167 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (1.5 mL) y NMM (0.061 mL, 0.557 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 1 h bajo argón. La reacción se diluyó con agua (8 mL) y se agitó durante 5 min. La mezcla heterogénea resultante se concentró en Isolute® HM-N. El material se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 30 g de C18aq GOLD utilizando un gradiente de 0-100% de MeOH en agua con 0.1% de ácido fórmico. La fracción del producto se trató con 5 M HCl (1 mL) y se concentró a un sólido vítreo amarillo. La evaporación de MeOH produjo 2-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (0.039 g, 0.080 mmoles, rendimiento al 57.2 %) como su sal clorhidrato (sólido amarillo claro). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1 H) 8.57 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.29 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.85 (dd, J=11.24, 3.41 Hz, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 2.97 - 3.13 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 1.68

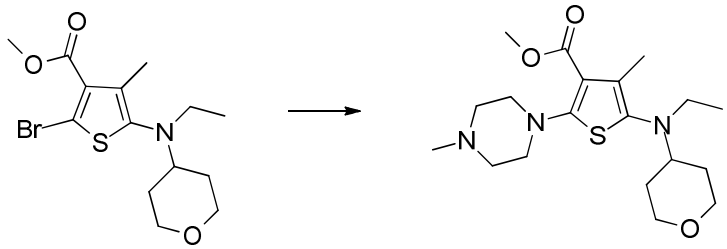
(d, *J*=10.36 Hz, 2 H) 1.50 (qd, *J*=12.00, 4.42 Hz, 2 H) 0.94 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 429.

EJEMPLO 56

Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida



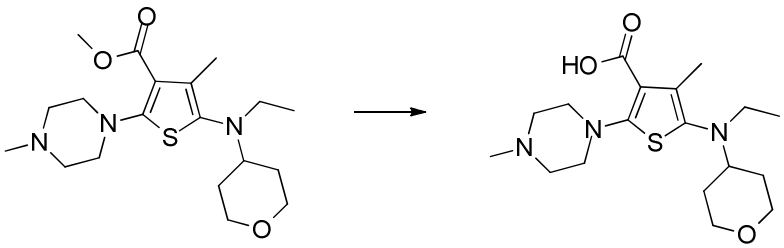
a) 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.169 g, 0.466 mmoles), 1-metilpiperazina (0.078 mL, 0.700 mmoles) y Cs_2CO_3 (0.228 g, 0.700 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificaron con argón burbujeante durante 10 min. $Pd_2(dba)_3$ (0.043 g, 0.047 mmoles) y Xantphos (0.040 g, 0.070 mmoles) se agregaron. El frasco de reacción se selló y se calentó durante la noche a 110 ºC. La reacción se dejó enfriar a TA, se concentró en Isolute® HM-N y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-60%). La fracción del producto se concentró para producir 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (0.039 g, 0.097 mmoles, rendimiento al 20.82 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 3.94 (dd, *J*=11.87, 2.27 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 8 H) 2.90 - 3.02 (m, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 1.79 (dd, *J*=12.76, 1.64 Hz, 2 H) 1.52 (qd, *J*=12.00, 4.42 Hz, 2 H) 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$

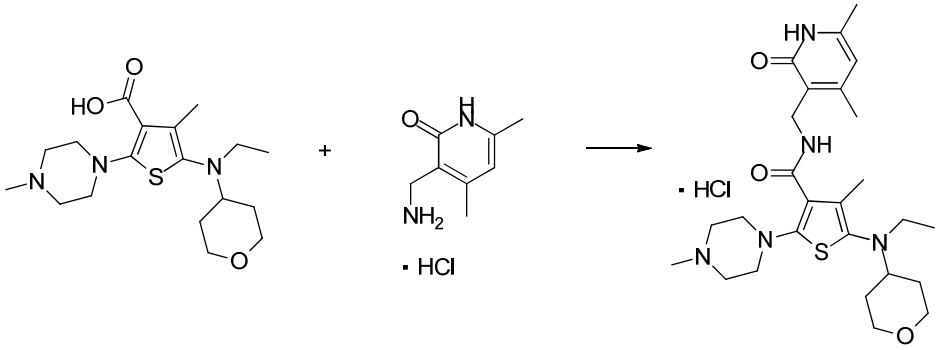
382.

b) Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxílico



Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxílico (0.037 g, 0.096 mmoles, rendimiento al 94 %) se obtuvo como un sólido amarillo siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 368.

c) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida

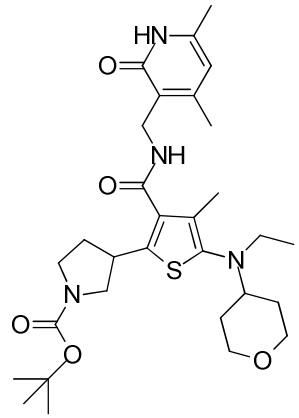


Ácido 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxílico (0.037 g, 0.101 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.021 g, 0.111 mmoles), EDC (0.023 g, 0.121 mmoles), y HOAt (0.016 g, 0.121 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (1.5 mL) y NMM (0.044 mL, 0.403 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 2 h bajo argón. La mezcla se diluyó con agua (1.5 mL) y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 30 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-60%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a un sólido vítreo rosa claro. El material se volvió a purificar por RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100 Varian Polaris C18, gradiente de 10-90% de MeCN en agua con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones del producto se combinaron, se trataron con 1M HCl (1 mL), y se concentraron para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-

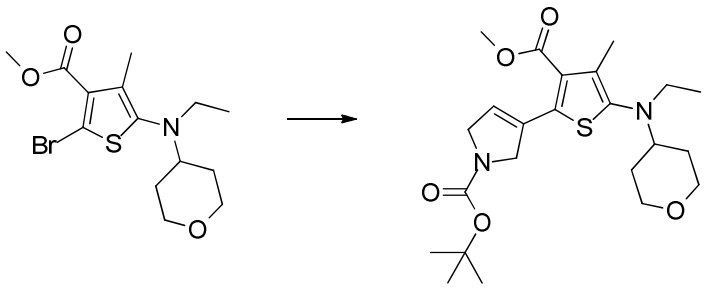
metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida (0.009 g, 0.016 mmoles, rendimiento al 16.28 %) como su sal clorhidrato (sólido vítreo claro). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.14 (s, 1 H) 4.47 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.93 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 3 H) 3.03 (t, J=4.55 Hz, 4 H) 2.85 - 2.99 (m, 6 H) 2.60 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 1.78 (d, J=12.38 Hz, 2 H) 1.41 - 1.64 (m, 2 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 502.

EJEMPLO 57

3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



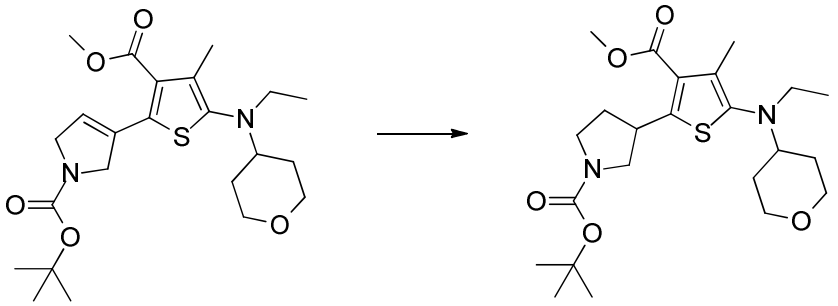
a) 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (0.191 g, 0.527 mmoles), Cs_2CO_3 (0.344 g, 1.054 mmoles) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.043 g, 0.053 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1.333 mL) se trataron con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.191 mL, 0.580 mmoles). El frasco de reacción se enjuagó con argón, se selló, y se calentó a 85 ºC durante 60 min. La reacción se dejó enfriar a TA. El material se concentró en Isolute® HM-N y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de

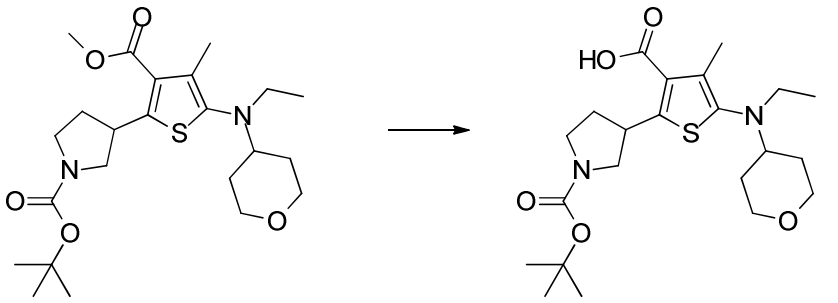
ácido fórmico (0-100%). La fracción del producto se concentró para producir 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.195 g, 0.411 mmoles, rendimiento al 78 %) como un aceite naranja claro. MS(ES) $[M+H]^+$ 451.

b) 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.150 g, 0.333 mmoles) en MeOH (7.5 mL) a TA se redujo durante la noche bajo una atmósfera de H_2 sin hidróxido de paladio catalítico al 20% en carbono (tipo Degussa) (0.023 g, 0.033 mmoles). La siguiente mañana, el material se concentró en Isolute® HM-N y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-100%). Las fracciones del producto se concentraron para producir 3-(5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.115 g, 0.229 mmoles, rendimiento al 68.7 %) como un aceite amarillo claro. MS(ES) $[M+H]^+$ 453.

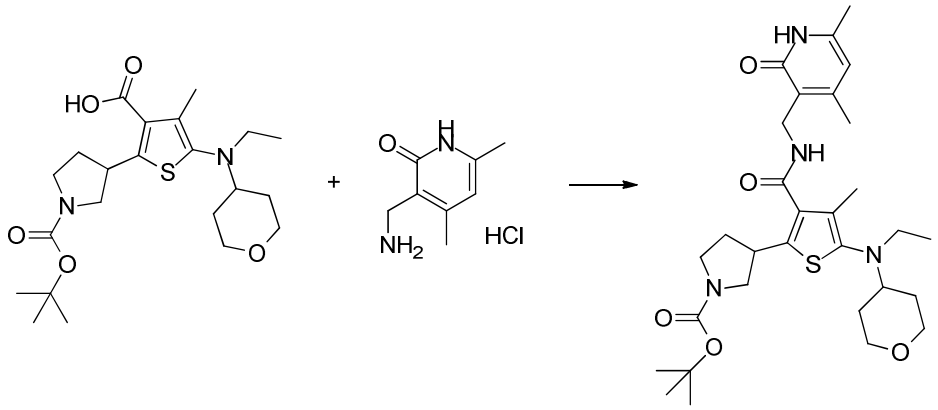
c) Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



Ácido 2-(1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-

il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.111 g, 0.240 mmoles, rendimiento al 95 %) se obtuvo como un sólido amarillo siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se utilizó sin purificación. MS(ES) $[M+H]^+$ 439.

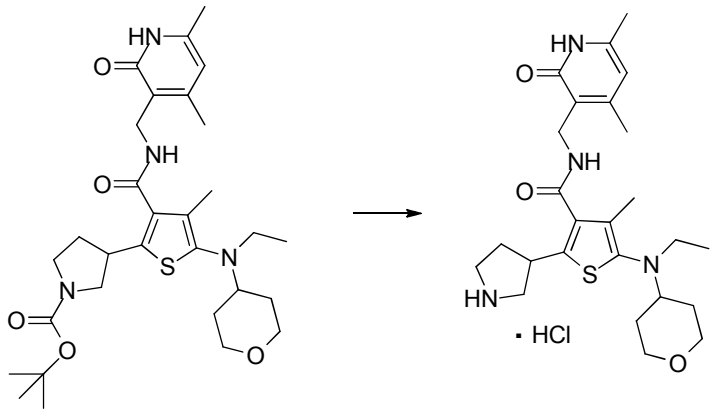
d) 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (0.111 g, 0.253 mmoles), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.053 g, 0.278 mmoles), EDC (0.058 g, 0.304 mmoles), y HOAt (0.041 g, 0.304 mmoles) se combinaron. Se agregaron DMF (3 mL) y NMM (0.111 mL, 1.012 mmoles). La reacción se agitó a TA durante la noche bajo argón. La mezcla se diluyó con 10 mL de agua y se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 50 g de C18aq Gold utilizando un gradiente de agua: MeOH p/ 0.1% de ácido fórmico (0-35%). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron, y se volvieron a concentrar de MeOH para producir 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidini-1-carboxilato de terc-butilo (0.073 g, 0.121 mmoles, rendimiento al 47.8 %) como una espuma amarilla clara. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1 H) 8.10 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.23 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.83 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.53 - 3.61 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 3 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.10 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.74 - 1.86 (m, 1 H) 1.68 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 1.32 - 1.47 (m, 11 H) 0.88 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 573.

EJEMPLO 58

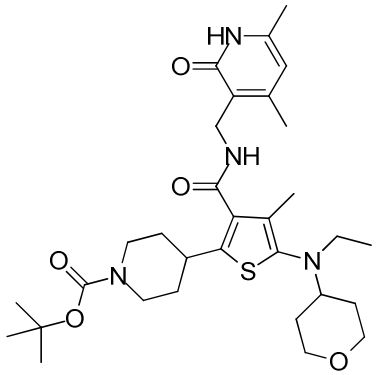
Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida



Una solución de 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.063 g, 0.110 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se trató con 4 M HCl en dioxanos (0.1 mL, 0.400 mmoles) y se agitó a TA. Después de 3 días, la reacción se concentró para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida (0.051 g, 0.095 mmoles, rendimiento al 87 %) como su sal clorhidrato (sólido blanquecino). ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 6.60 (s, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 3.89 - 4.04 (m, 3 H) 3.75 (dd, *J*=11.49, 8.21 Hz, 1 H) 3.56 (ddd, *J*=11.62, 8.59, 2.78 Hz, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 3 H) 3.01 - 3.19 (m, 4 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 1.99 - 2.18 (m, 4 H) 1.82 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 2 H) 0.98 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.

EJEMPLO 59

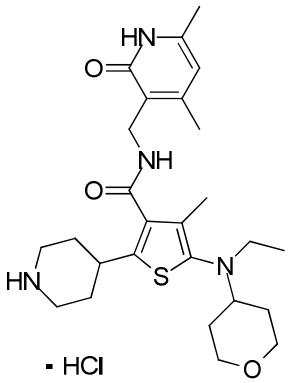
4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.360 g, 0.583 mmoles, rendimiento al 64.5 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 57 y se aisló como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1 H) 8.00 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.22 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.96 (d, J=10.36 Hz, 2 H) 3.83 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 3.25 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.79 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 1.67 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 1.35 - 1.47 (m, 12 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) 0.87 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 587.

EJEMPLO 60

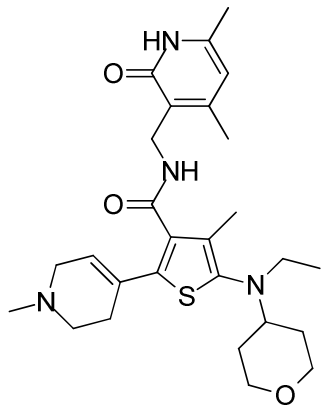
Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida



N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida (0.177 g, 0.346 mmoles, rendimiento al 60.5 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 58 y se aisló como una espuma rosa claro. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.12 (s, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.92 (dd, J=12.00, 2.40 Hz, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 3 H) 3.07 (td, J=13.07, 2.91 Hz, 2 H) 2.92 - 3.02 (m, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.14 (d, J=13.89 Hz, 2 H) 2.03 (s, 3 H) 1.73 - 1.94 (m, 4 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 487.

EJEMPLO 61

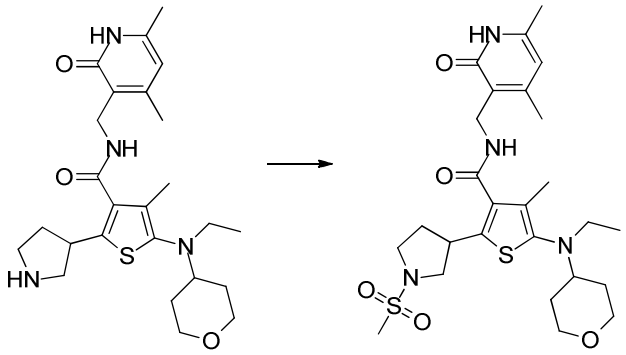
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida



N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida (0.104 g, 0.198 mmoles, rendimiento al 47.8 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 57 y se aisló como una espuma amarilla clara. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1 H) 8.04 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 5.81 (m, J=3.50, 3.50 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.25 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 2.82 - 2.98 (m, 5 H) 2.38 - 2.45 (m, 2 H) 2.30 (br. s., 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.69 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 1.41 (qd, J=12.04, 4.29 Hz, 2 H) 0.89 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 499.

EJEMPLO 62

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida

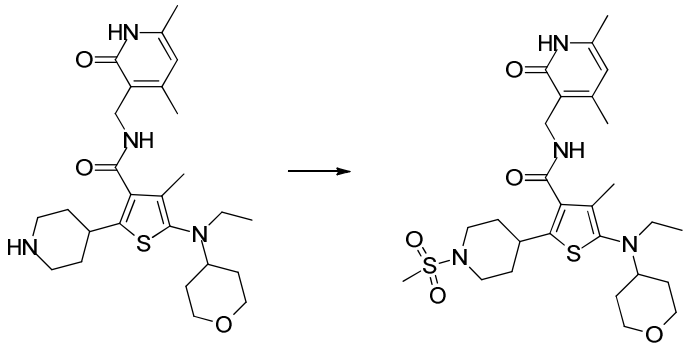


Una suspensión de clorhidrato de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida (0.051

g, 0.100 mmoles) en $CHCl_3$ (2 mL) set trató con TEA (60 µL, 0.430 mmoles). Después de 1 minuto de agitación, la solución tostada homogénea se trató con cloruro de metansulfonilo (9 µL, 0.115 mmoles) y se mantuvo a TA bajo argón durante 30 min. La solución de reacción se purificó en un ISCO® Combiflash Rf en 12 g de sílice utilizando un gradiente de heptano: (3/1) EtOAc / EtOH p/ 1% de NH_4OH). La fracción del producto se concentró para producir un aceite claro. La trituración con MeOH produjo N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida (0.032 g, 0.055 mmoles, rendimiento al 55.1 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.11 (s, 1 H) 4.45 (d, *J*=2.53 Hz, 2 H) 3.93 (dd, *J*=12.00, 2.15 Hz, 2 H) 3.80 (tt, *J*=9.66, 7.14 Hz, 1 H) 3.59 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (ddd, *J*=9.92, 8.27, 2.78 Hz, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 3 H) 3.16 (t, *J*=9.47 Hz, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.33 (dtd, *J*=12.60, 6.52, 6.52, 2.91 Hz, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.97 - 2.02 (m, 1 H) 1.79 (dt, *J*=12.76, 1.96 Hz, 2 H) 1.47 - 1.61 (m, 2 H) 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 551.

EJEMPLO 63

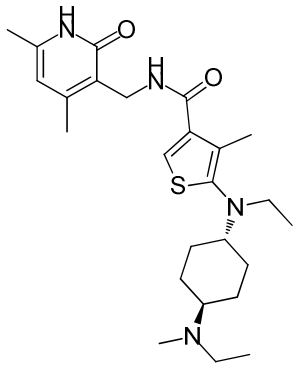
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida



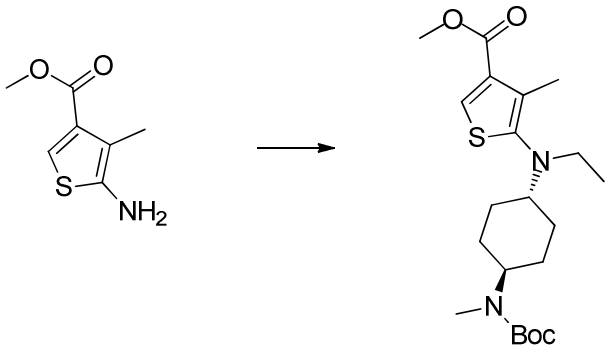
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida (0.026 g, 0.044 mmoles, rendimiento al 42.6 %) se preparó siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 62 y se aisló como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 6.11 (s, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.93 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 3.75 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.92 - 2.99 (m, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 5 H) 1.78 (d, *J*=12.13 Hz, 2 H) 1.45 - 1.71 (m, 4 H) 0.94 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 565.

EJEMPLO 64

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



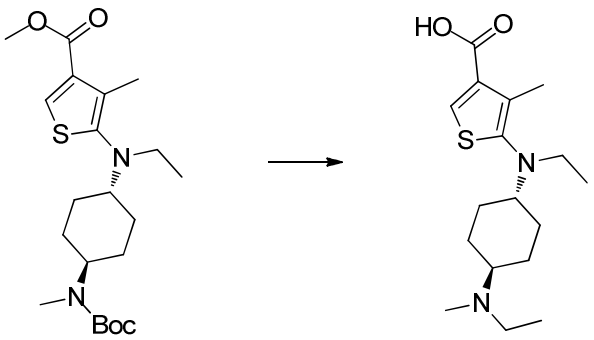
a) 5-((4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0.934 mmoles), metil(4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (255 mg, 1.121 mmoles) y AcOH (0.053 mL, 0.934 mmoles) en DCE (6 mL) se agitó durante 30 min a TA. $NaBH(OAc)_3$ (792 mg, 3.74 mmoles) se agregó y la solución se agitó durante 1 h. Acetaldehído (0.079 mL, 1.402 mmoles) se agregó y la solución se agitó durante 1 h. La reacción se templó con agua (5 mL) y 1 M Na_2CO_3 (5 mL). La mezcla se diluyó con DCM saturado (40 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtAOc:hexano) para dar 5-((4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil) (etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (203 mg, 0.470 mmoles, rendimiento al 50.3 %) como aceite incoloro (mezcla 7:3 de isómero cis- y trans). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J*=16.42 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 2.87-3.05 (m, 2H), 2.63-2.83 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.00 (d, *J*=7.58 Hz, 2H), 1.57-1.86 (m, 3H), 1.43-1.51 (m, 11H), 0.86-1.05

(m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 411.2.

b) Ácido 5-(Etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico

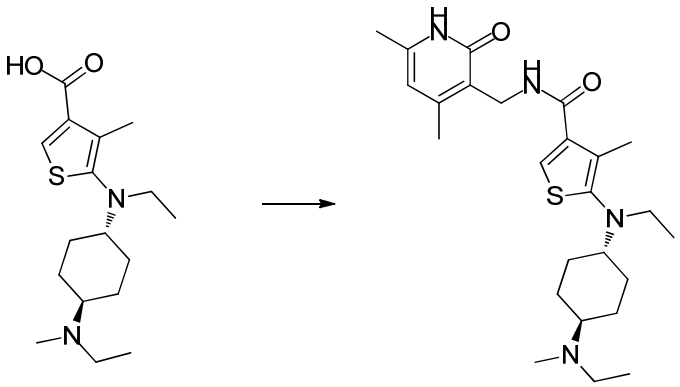


A una solución de 5-((4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (203 mg, 0.494 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó TFA (2.5 mL). La reacción se agitó durante 1 h, tiempo en el cual se evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y 1 M Na_2CO_3 (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó.

A una solución del residuo en acetona (7.5 mL) se agregó carbonato de potasio (205 mg, 1.483 mmoles) y yodoetano (0.034 mL, 0.544 mmoles). La reacción se agitó durante la noche a TA, tiempo en el cual se filtró y se evaporó.

A una solución del residuo en MeOH (10 mL) se agregó 5 M NaOH (0.494 mL, 2.472 mmoles). La reacción se calentó a 45 ºC durante 24 h, tiempo en el cual se agregó 6 M HCl (0.5 mL). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (12 a 25 % de AcCN:H_2O con 0.1 % de modificador de ácido fórmico) para dar ácido 5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (80 mg, 0.231 mmoles, rendimiento al 46.7 %) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00-2.21 (m, 4H), 1.61 (dq, *J*=2.53, 12.38 Hz, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.34 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.2.

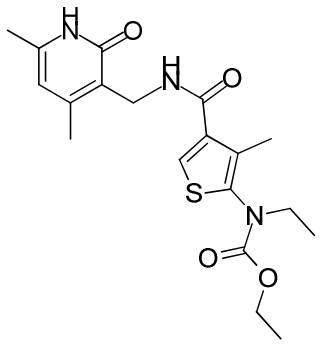
c) N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



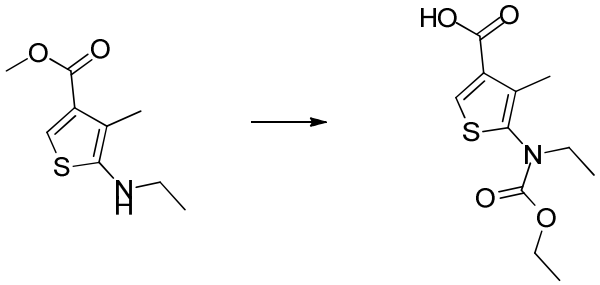
A una suspensión de ácido 5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (80 mg, 0.247 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó EDC (56.7 mg, 0.296 mmoles), seguido por HOAt (40.3 mg, 0.296 mmoles) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (55.8 mg, 0.296 mmoles). Después de 5 minutos, se agregó NMM (0.108 mL, 0.986 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se agregó agua (1 mL) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (5 a 30 % de AcCN:agua con 0.1 % de ácido fórmico) para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((trans)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (30 mg, 0.062 mmoles, rendimiento al 25.2 %) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.56 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.11-3.26 (m, 3H), 3.02 (q, *J*=6.91 Hz, 2H), 2.86 (tt, *J*=3.47, 11.56 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.32 (t, *J*=7.33 Hz, 3H), 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3.

EJEMPLO 65

(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo



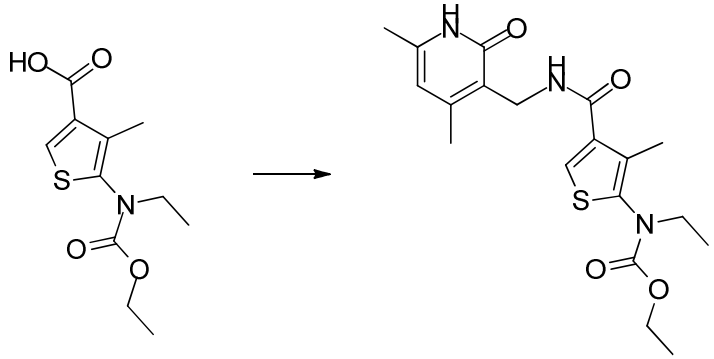
a) Ácido 5-((Etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 5-(etilamino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.502 mmoles) en $CHCl_3$ (10 mL) se agregó cloroformiato de etilo (0.241 mL, 2.509 mmoles). La reacción se mantuvo durante la noche, tiempo en el cual se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtAOc : Hexano).

A una solución del residuo purificado en MeOH (5 mL) se agregó1 M NaOH (2 mL, 2.0 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, tiempo en el cual se neutralizó con 6 M HCl y se evaporó para dar ácido 5-((etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (100 mg, 0.194 mmoles, rendimiento al 38.7 %), contaminado con NaCl (50% en p/p asumido). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.22 (m, 6 H) 2.09 - 2.16 (m, 3 H) 3.55 (q, J=7.07 Hz, 3 H) 4.06 (br. s., 2 H) 8.13 (s, 1 H) 12.69 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 258.0.

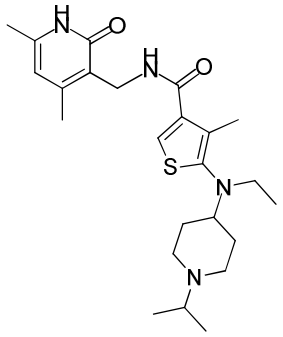
b) (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo



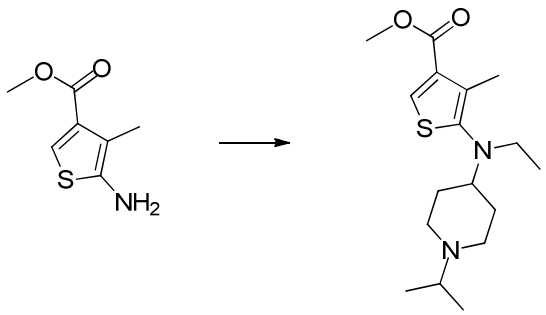
A una suspensión de ácido 5-((Etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (50 mg, 0.194 mmoles) (mezcla con NaCl, 50% en p/p asumido) en DMF (5 mL) se agregó 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (32.5 mg, 0.214 mmoles), EDC (44.7 mg, 0.233 mmoles) y HOAt (31.7 mg, 0.233 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se agregó NMM (0.085 mL, 0.777 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 1 h. Se agregó agua (2 mL) y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (5 a 70 % de AcCN:H_2O con 0.1 % de ácido fórmico) para dar (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo (35 mg, 0.085 mmoles, rendimiento al 43.7 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1.18 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 2.15 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 3.64 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.14 (br. s., 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 392.1.

EJEMPLO 66

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

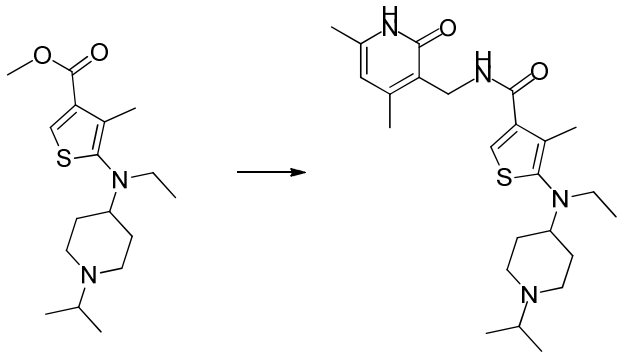


a) 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 64a utilizando 1-isopropilpiperidin-4-ona, 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (rendimiento al 70.2 %) se preparó como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98-3.29 (m, 6H), 2.78 (t, *J*=11.62 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (d, *J*=13.14 Hz, 2H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.25 (d, *J*=6.82 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

b) N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



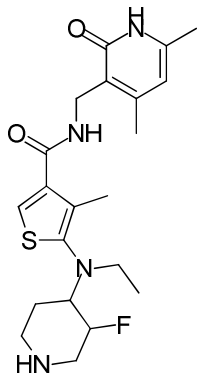
A una solución de 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (280 mg, 0.863 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregó 6 M NaOH (1 mL, 6.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC durante la noche, tiempo en el cual se agregó 6 M HCl (1 mL) y la mezcla se concentró.

A una suspensión del sólido resultante en DMF (5 mL) se agregó 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (144 mg, 0.949 mmoles), EDC (199 mg, 1.035 mmoles) y HOAt (141 mg, 1.035 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, tiempo en el cual se agregó NMM (0.379 mL, 3.45 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (5-40 % de AcCN:H_2O con 0.1 % de ácido fórmico como modificador) para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-

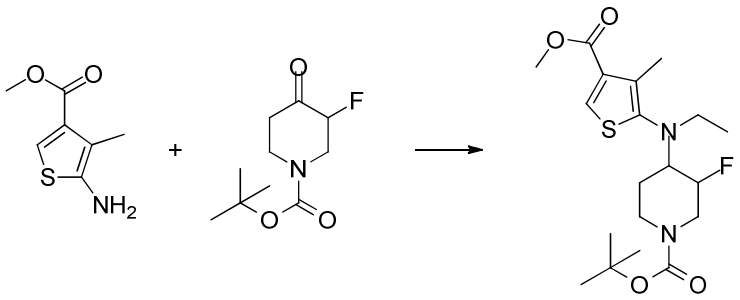
(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (156 mg, 0.305 mmoles, rendimiento al 35.4 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.62 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.40-3.56 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=6.06 Hz, 6H), 2.15 (d, *J*=12.13 Hz, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.34 (d, *J*=6.82 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

EJEMPLO 67

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida

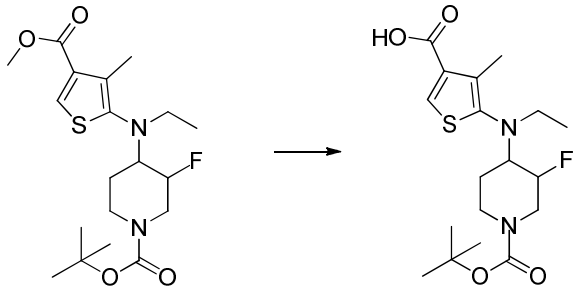


a) 4-(etil(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



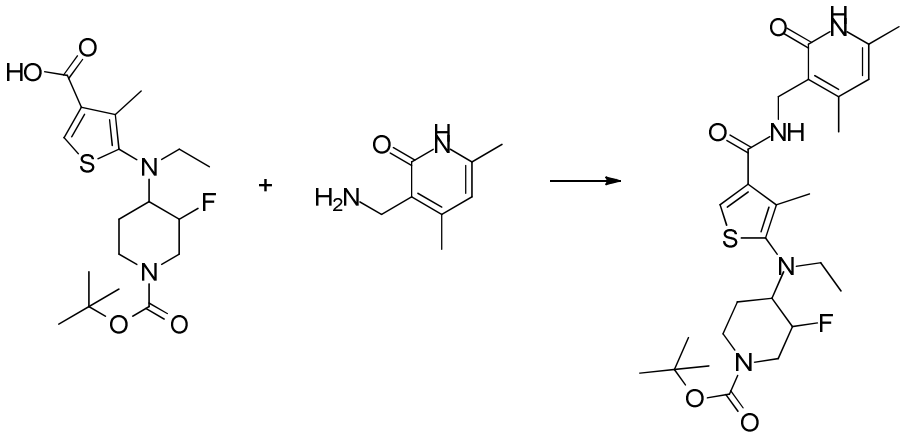
Siguiendo el procedimiento de aminación reductiva general que se describió en el Ejemplo 64a, se preparó 4-(etil(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (728 mg, 51%) como un residuo oleoso. ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 8.11 (s, 1H), 4.59 - 5.03 (m, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 - 3.11 (m, 3H), 2.80 (br. s., 1H), 2.67 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.50 - 1.71 (m, 2H), 1.37 (s, 8H), 0.80 - 0.90 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 401.

b) Ácido 5-((1-(terc-Butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico



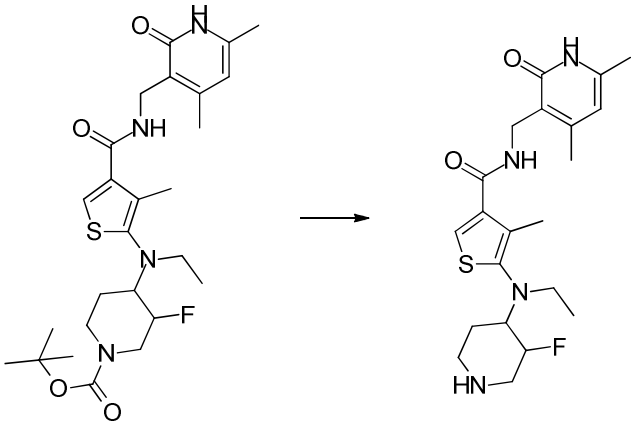
Siguiendo el procedimiento de saponificación general que se describió en el Ejemplo 64a, se preparó ácido 5-((1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxílico (1.3 g). MS(ES) $[M+H]^+$ 387.

c) 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)-3-fluoropiperidini-1-carboxilato de terc-butilo



Siguiendo el procedimiento de acoplamiento general que se describió en el Ejemplo 64c, se preparó 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (848 mg, 92%). ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 11.49 (s, 1H), 7.96 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.22 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 4.00 (br. s., 1H), 2.86 - 3.09 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 9H), 1.56 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.45 (m, 9H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 521.

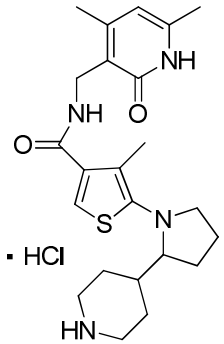
d) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida



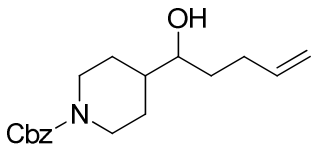
Siguiendo el procedimiento de desprotección Boc general que se describió en la presente y la purificación por cromatografía instantánea (DCM : 90/10/1 DCM/MeOH/NH4OH), se preparó N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida (264 mg, 78%). ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 11.49 (br. s., 1H), 7.95 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.22 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.96 - 3.07 (m, 3H), 2.76 - 2.95 (m, 2H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 2.25 - 2.47 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 9H), 1.60 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 1.44 - 1.52 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 421.

EJEMPLO 68

Clorhidrato de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida

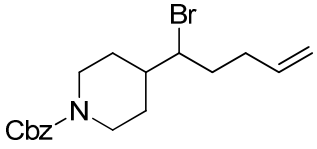


a) 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



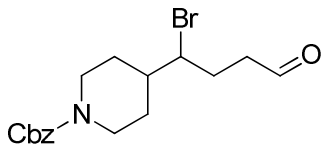
A una solución enfriada (-78 °C) de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2.3 g, 9.30 mmoles) en THF (70 mL) se agregó bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio, 0.5M en THF (37.2 mL, 18.60 mmoles) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se reacción se templó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.21 g) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 - 1.89 (m, 9 H), 2.08 - 2.38 (m, 2 H), 2.76 (br. s., 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.93 - 5.21 (m, 5 H), 5.86 (ddt, *J*=17.05, 10.23, 6.69, 6.69 Hz, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 304.1.

b) 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



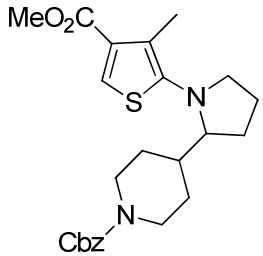
A una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (850 mg, 2.80 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1208 mg, 3.64mmoles) en THF (16 mL) se agregó trifenilfosfina (955 mg, 3.64 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (402 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 - 1.55 (m, 1 H), 1.68 - 2.03 (m, 5 H), 2.21 (dq, *J*=15.16, 7.49 Hz, 1 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.78 (br. s., 2 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 4.98 - 5.23 (m, 4 H), 5.79 (m, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 366.0, 368.0.

c) 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 1.092 mmoles) en acetona (3 mL) y agua (0.667 mL) se agregaron NMO (154 mg, 1.310 mmoles) y tetróxido de osmio y 2.5% en *t*-BuOH (0.055 mL, 4.37 µmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con THF (6 mL) y agua (3 mL), y se agregó peryodato de sodio (467 mg, 2.184 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (360 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 - 1.57 (m, 1 H), 1.69 - 1.94 (m, 2 H), 1.99 - 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.32 (m, 1 H), 2.69 - 2.91 (m, 4 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 4.21 - 4.45 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 9.81 - 9.90 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 368.0, 370.0.

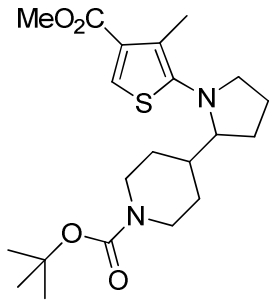
d) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (150mg, 0.876 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregaron 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (355 mg, 0.964 mmoles) y AcOH (0.050 mL, 0.876 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se agregó $NaBH_3CN$ (138 mg, 2.190 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (203 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.32 (m, 2 H) 1.52 -2.04 (m, 7 H) 2.30 - 2.37 (m, 3 H) 2.56 - 2.86 (m, 3 H) 3.18 - 3.32 (m, 1 H)

3.42 (dt, *J*=9.28, 5.72 Hz, 1 H) 3.83 - 3.88 (m, 3 H) 4.22 (br. s., 2 H) 5.13 (s, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 5 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

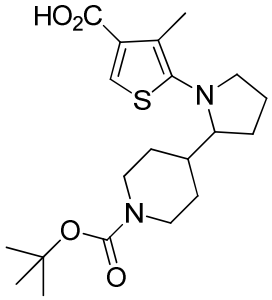
e) 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0.452 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó 33% de HBr en AcOH (0.744 mL, 4.52 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con 10% de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró.

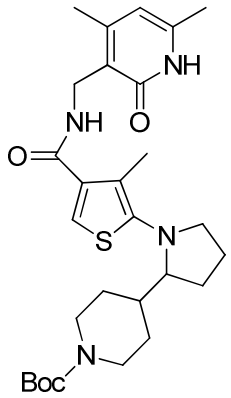
A una solución del residuo oleoso en DCM (5 mL) se agregó TEA (0.189 mL, 1.356 mmoles) y Boc_2O (0.210 mL, 0.904 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 6 h, se templó con 10% de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) como un aceite incoloro. ^1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 - 1.32 (m, 3 H), 1.41 - 2.04 (m, 21 H), 2.33 (s, 3 H), 2.46 - 2.66 (m, 2 H), 2.78 (dt, *J*=9.16, 7.42 Hz, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.42 (dt, *J*=9.35, 5.68 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.14 (q, *J*=7.16 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 409.1.

f) Ácido 5-(2-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.294 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó 8 M NaOH (0.184 mL, 1.469 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para remover MeOH. El residuo se trató con agua y se acidificó utilizando 1 N HCl. El precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar ácido 5-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (110 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 - 1.30 (m, 1 H), 1.41 - 2.05 (m, 20 H), 2.35 (s, 3 H), 2.50 - 2.67 (m, 2 H), 2.74 - 2.90 (m, 1 H), 3.19 - 3.31 (m, 1 H), 3.45 (dt, *J*=9.22, 5.62 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 395.1.

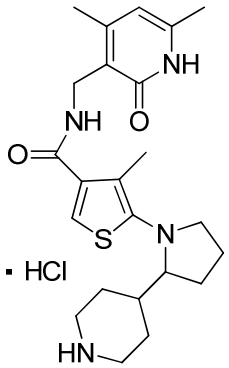
g) 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 5-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (110 mg, 0.279 mmoles) en DMSO (3 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (68.4 mg, 0.362 mmoles), NMM (0.184 mL, 1.673 mmoles), EDC (107 mg, 0.558 mmoles) y HOAt (76 mg, 0.558 mmoles). La mezcla se agitó a TA

durante 18 h. La mezcla de reacción se templó con agua. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.23 (m, 1 H), 1.41 - 2.02 (m, 20 H), 2.27 (m, 6H), 2.40 (s, 3 H), 2.49 - 2.67 (m, 2 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.40 (dt, *J*=9.16, 5.65 Hz, 1 H), 4.47 - 4.56 (m, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 529.2.

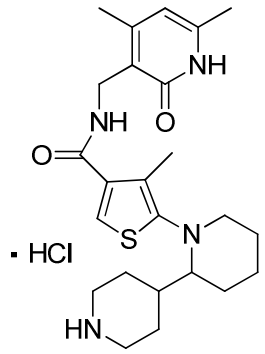
h) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida



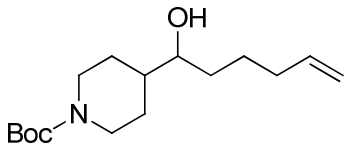
A una suspensión de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.227 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó 4 N HCl en dioxanos (1mL, 4.00 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se trataron con 1 N HCl, y se concentraron para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida (55 mg) como su sal clorhidrato (sólido marrón pálido). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.60 - 2.01 (m, 8 H) 2.13 - 2.34 (m, 9 H) 2.63 - 2.83 (m, 3 H) 3.12 - 3.41 (m, 4 H) 4.18 - 4.33 (m, 2 H) 5.67 - 5.85 (m, 1 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 8.67 - 9.02 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 429.2.

EJEMPLO 69

Clorhidrato de 5-([2,4'-Bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida

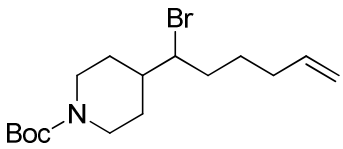


a) 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión enfriada (-78 °C) de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4.69 mmoles) en THF (20 mL) se agregó bromuro de pent-4-en-1-ilmagnesio (11.25 mL, 5.63 mmoles) gota a gota durante 10 min. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se templó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 - 1.87 (m, 18 H), 2.02 - 2.21 (m, 2 H), 2.67 (m, 2H), 3.31 - 3.50 (m, 1 H), 4.02 - 4.29 (m, 2 H), 4.92 - 5.12 (m, 2 H), 5.83 (ddt, *J*=16.99, 10.29, 6.57, 6.57 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.2.

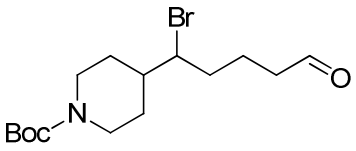
b) 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (770 mg, 2.72 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1171 mg, 3.53 mmoles) en THF (12 mL) se agregó trifenilfosfina (926 mg, 3.53 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó

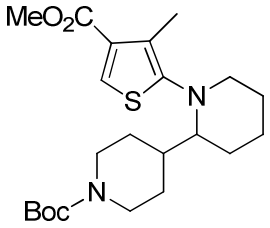
utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (540 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 - 2.30 (m, 20 H), 2.69 (br. s., 1 H), 3.33 - 3.54 (m, 1 H), 4.19 (br. s., 1 H), 4.93 - 5.07 (m, 2 H), 5.70 - 5.97 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 346.1, 348.1.

c) 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 1.530 mmoles) en acetona (8 mL) y agua (0.9 mL) se agregaron NMO (215 mg, 1.837 mmoles) y tetróxido de osmio (2.5% en t-BuOH, 0.077 mL, 6.12 µmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con THF (6 mL) y agua (3 mL). Se agregó peryodato de sodio (655 mg, 3.06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg) como un aceite amarillo pálido. MS(ES) $[M+Na]^+$ 370.1, 372.1.

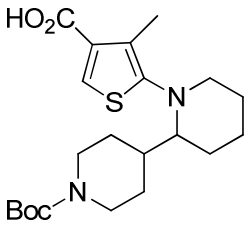
d) 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0.701 mmoles) en MeOH (4 mL) se agregaron 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (269 mg, 0.771 mmoles) y AcOH (0.040 mL, 0.701 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se agregó $NaBH_3CN$ (176 mg, 2.80 mmoles) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 7 h. La mezcla se templó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc/hexanos) para dar 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de

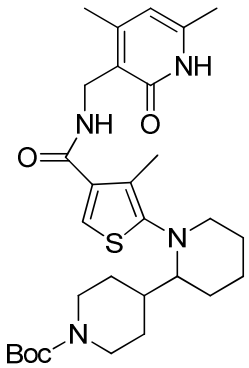
terc-butilo (84 mg) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 - 1.87 (m, 20 H), 2.28 - 2.73 (m, 8 H), 3.02 (m, 1 H), 3.86 (m, 4 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 423.2.

e) Ácido 5-(1'-(terc-Butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (56mg, 0.133 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó NaOH (0.166 mL, 0.663 mmoles). La mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para remover MeOH. La solución acuosa restante se acidificó utilizando 1 N HCl y el precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar ácido 5-(1'-(terc-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (50 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 – 2.30 (m, 20 H), 2.30 - 2.70 (m, 8 H), 3.05 - 3.07 (m, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 409.2.

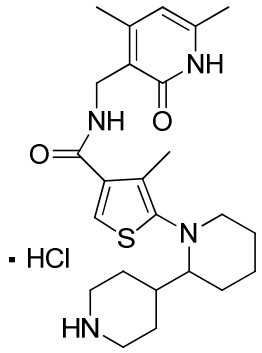
f) 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido de 5-(1'-(terc-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (50 mg, 0.122 mmoles) en DMSO (2 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (30.0 mg, 0.159 mmoles), NMM (0.067 mL, 0.612 mmoles), EDC (46.9 mg, 0.245 mmoles) y HOAt (33.3 mg, 0.245 mmoles). La mezcla se agitó a TA

durante 18 h. La reacción se templó con agua. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (53 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.18 (m, 2 H), 1.36 (s, 15 H), 1.48 - 1.73 (m, 5 H), 2.08 - 2.24 (m, 10 H), 2.93 (d, J=11.37 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=11.37 Hz, 2 H), 4.17 - 4.29 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.95 (t, J=5.05 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 543.6.

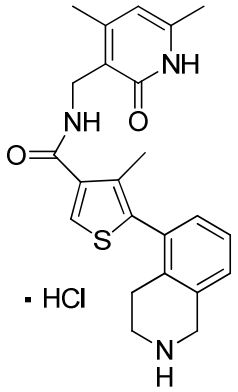
g) Clorhidrato de 5-([2,4'-Bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



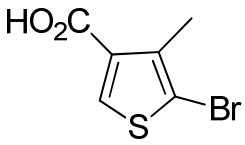
A una solución de 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (51 mg, 0.094 mmoles) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0.5 mL, 6.49 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contienen el producto se trataron con 1 N HCl y se concentraron para dar 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (29 mg) como una sal clorhidrato (sólido blanquecino). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.83 (m, 10 H), 2.09 - 2.25 (m, 8 H), 2.62 - 2.77 (m, 1 H), 2.94 (d, J=11.87 Hz, 1 H), 3.20 (d, J=11.37 Hz, 2 H), 4.17 - 4.33 (m, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

EJEMPLO 70

Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida

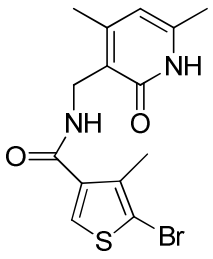


a) Ácido 5-Bromo-4-metiltiofen-3-carboxílico



A una solución de 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (350 mg, 1.489 mmoles) en MeOH (8 mL) se agregó 4 N NaOH (1.861 mL, 7.44 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con agua, se acidificó utilizando 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se secó bajo vacío para dar ácido 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxílico (320 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.48 (s, 3 H), 8.24 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 220.8, 222.8.

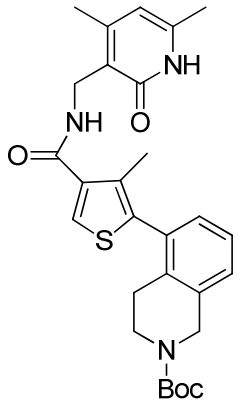
b) 5-Bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-bromo-4-metiltiofen-3-carboxílico (320 mg, 1.447 mmoles) en DMSO (8 mL) se agregaron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona

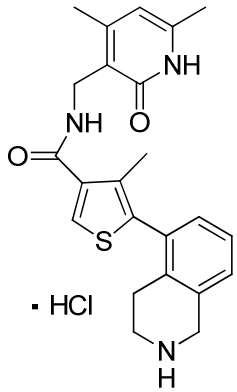
(355 mg, 1.882 mmoles), NMM (0.955 mL, 8.68 mmoles), EDC (555 mg, 2.89 mmoles) y HOAt (394 mg, 2.89 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se templó con agua y el precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (460 mg) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 4.23 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.18 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 355.0, 357.0.

c) 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



A un tubo de microondas de 10 mL se agregaron 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida (60 mg, 0.169 mmoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (79 mg, 0.220 mmoles), DMF (2 mL), y 2 M Na_2CO_3 (0.338 mL, 0.676 mmoles). La mezcla se desgasificó durante 5 min por medio de nitrógeno burbujeante. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (19.52 mg, 0.017 mmoles) y el tubo se selló. La mezcla se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 9 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (31 mg) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9 H), 1.68 (br. s., 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.72 (m, 4 H), 5.99 (s, 1 H), 7.06 - 7.27 (m, 3 H), 7.44 (br.s. 1H), 7.64 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 508.2.

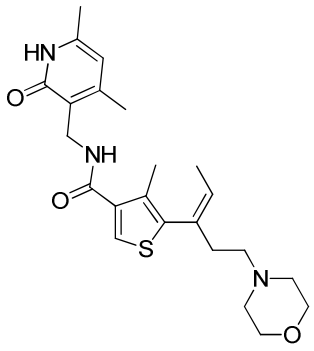
d) Clorhidrato de N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida



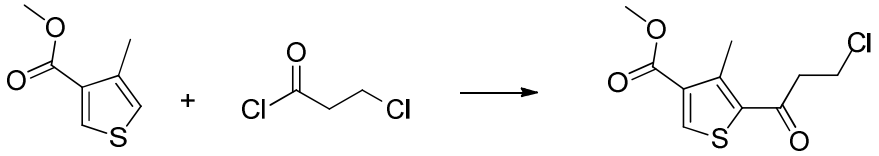
A una solución de 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (31mg, 0.061 mmoles) en DCM (3 mL) se agregó TFA (400 µL, 5.19 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se volvió a disolver en THF (2 mL), se trató con 1 N HCl y se concentró. El residuo se secó bajo vacío para dar N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida (27 mg) como su sal clorhidrato (sólido marrón pálido). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.32 (br. s., 2 H), 4.21 - 4.41 (m, 4 H), 5.91 (s, 1 H), 7.21 (dd, J=6.95, 1.64 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 8.18 (t, J=4.93 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

EJEMPLO 71

(Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida

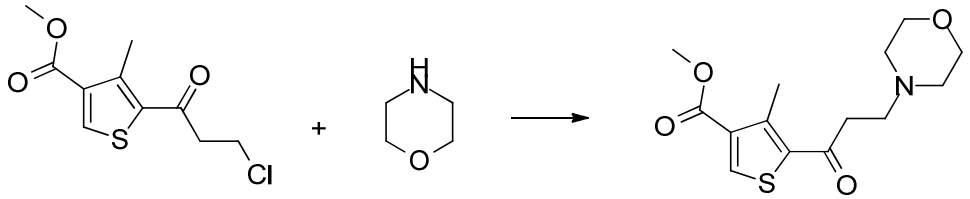


a) 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



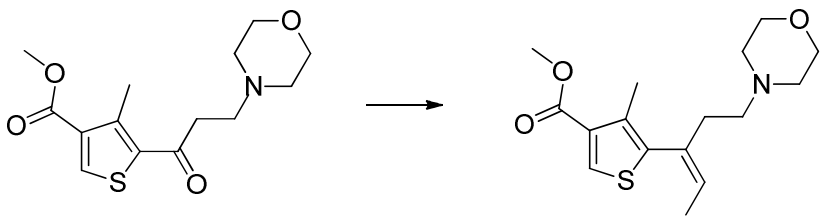
A una mezcla enfriada (0 ºC) de cloruro de aluminio (186 mg, 1.398 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de 3-cloropropanoilo (0.123 mL, 1.282 mmoles) en DCM (5mL), seguido por gota a gota de una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (182 mg, 1.165 mmoles) en DCM (5mL). La reacción se agitó durante 16 h. LCMS mostró 10% de conversión. A la reacción se le agregó cloruro de aluminio adicional (186 mg, 1.398 mmoles) y cloruro de 3-cloropropanoilo (0.123 mL, 1.282 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h, tiempo en el cual se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (265mg, 1.07mmoles, rendimiento al 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 2.85 (s, 3 H) 3.36 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 3.86 - 4.01 (m, 5 H) 8.27 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 246.9.

b) 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo



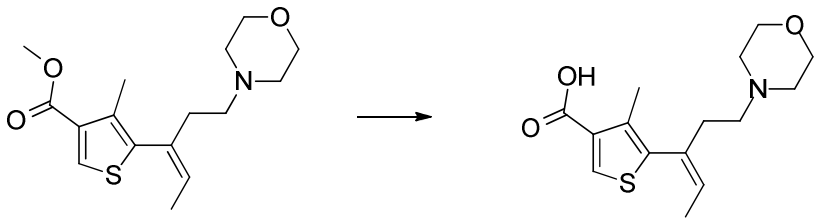
Una mezcla de 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (248 mg, 1.005 mmoles) y morfolina (4 mL, 45.9 mmoles) se calentó en un reactor de microondas a 150 ºC durante 5 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de EtOAc:Hex; 10 g-HP- columna en gel de sílice) para dar 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (187 mg, 0.69 mmoles, rendimiento al 62.6%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 2.53 (br. s., 4 H) 2.78 - 2.95 (m, 5 H) 3.08 (t, *J*=6.82 Hz, 2 H) 3.73 (t, *J*=4.29 Hz, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H). MS(ES)$[M+H]^+$ 298.0.

c) (Z)-Metil 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato



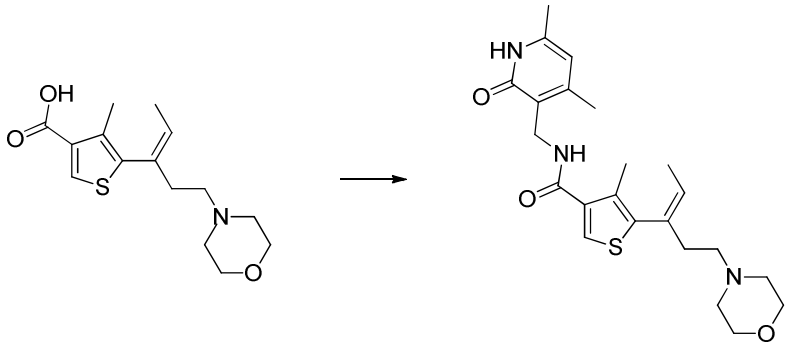
A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (278 mg, 0.748 mmoles) se agregó gota a gota 1 N *t*-BuOK (740 µL, 0.740 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/acetona seco y 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (187 mg, 0.629 mmoles) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 16 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de EtOAc:Hex; 25 g-HP- columna en gel de sílice) para dar (Z)-metil 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (172 mg, 0.566 mmoles, rendimiento al 88%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.31 - 2.66 (m, 8 H) 3.71 (br. s., 4 H) 3.82 - 4.02 (m, 3 H) 5.76 - 6.02 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 310.1.

d) Ácido (Z)-4-Metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico



Una solución de (Z)-metil 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (45 mg, 0.145 mmoles) y 1 N NaOH (0.218 mL, 0.218 mmoles) en EtOH (10 mL) y agua (10 mL) se calentó a reflujo durante 5 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXI, 100 x 30 mm, 5 micras, 7 min gradiente: 5% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico a 50% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico) para dar ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (24 mg, 0.84 mmoles, rendimiento al 57.7%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 11.13-12.21 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.84 (q, *J*=6.74 Hz, 1H), 3.85 (t, *J*=4.67 Hz, 4H), 2.57-3.05 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.0.

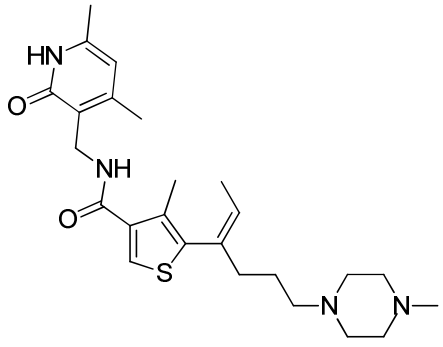
e) (Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida



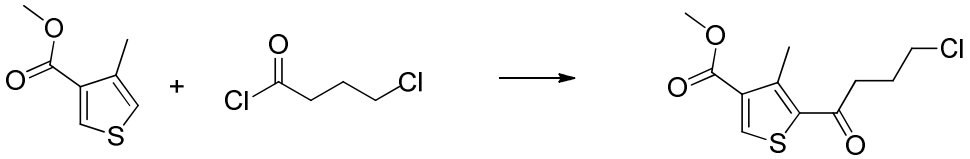
A una solución de ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (24.8 mg, 0.084 mmoles) en DMSO (20 mL) se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (20.59 mg, 0.109 mmoles), NMM (0.046 mL, 0.420 mmoles), HOAt (22.85 mg, 0.168 mmoles) y EDC (32.2 mg, 0.168 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se templó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo vacío para dar (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida (28 mg, 0.065 mmoles, rendimiento al 78%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 11.60 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.80 (d, *J*=6.06 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 2.41 (s, 11H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.57 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 430.1.

EJEMPLO 72

(Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida

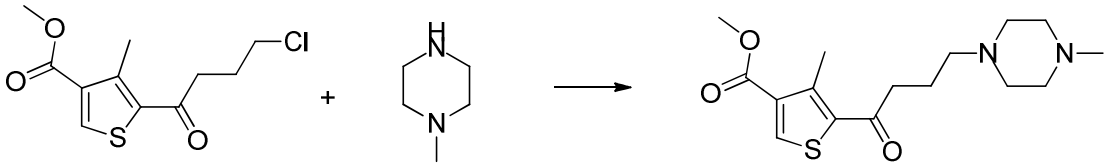


a) 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo



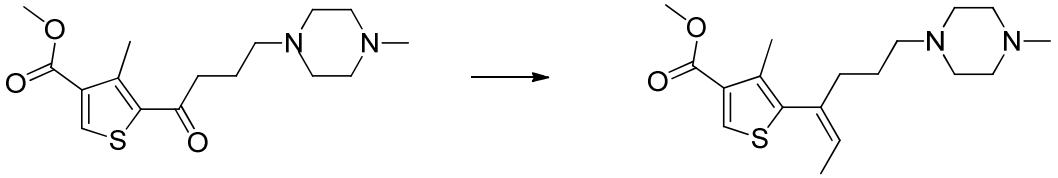
A una mezcla enfriada (0 ºC) de cloruro de aluminio (4.10 g, 30.7 mmoles) en DCM (30 mL) se agregó una solución de cloruro de 4-clorobutanoilo (3.07 mL, 28.8 mmoles) en DCM (5 mL), seguido por adición gota a gota de una solución de 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (3 g, 19.21 mmoles) en DCM (5 mL). La reacción se agitó durante 16 h, tiempo en el cual LCMS mostró 50% de conversión. A la mezcla se agregó cloruro de aluminio (4.10 g, 30.7 mmoles) y cloruro de 4-clorobutanoilo (3.07 mL, 28.8 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en hielo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de DCM:Hex; 50 g-HP- columna en gel de sílice). El residuo se trituró con heptano para dar 4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (5.3 g, 10.09 mmoles, rendimiento al 52.5%) como un sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (t, *J*=6.19 Hz, 2H), 3.09 (t, *J*=6.95 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 (quin, *J*=6.57 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 260.9.

b) 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo



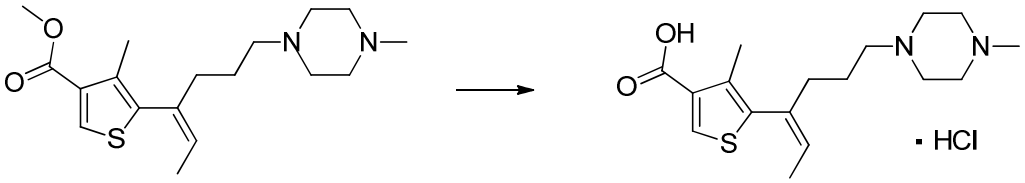
Una mezcla de 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofen-3-carboxilato de metilo (1.30 g, 4.99 mmoles) y 1-metilpiperazina (3 mL, 4.99 mmoles) se calentó a 150 ºC en un reactor de microondas durante 5 min, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 20% de MeOH:DCM; 50 g-HP- columna en gel de sílice) para dar 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (645 mg, 1.988 mmoles, rendimiento al 39.9%) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (t, *J*=6.95 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (t, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (quin, *J*=7.01 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

c) (Z)-Metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato



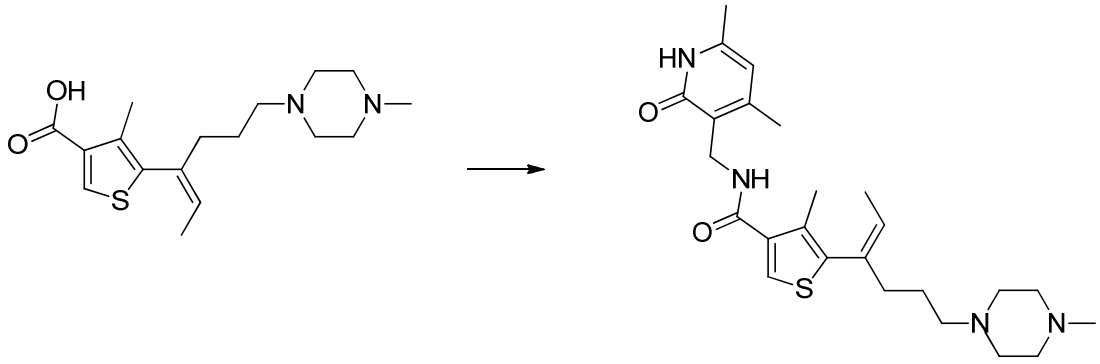
A una solución enfriada (0 ºC) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1613 mg, 4.35 mmoles) se agregó gota a gota 1 N *t*-BuOK (4.35 mL, 4.35 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/acetona seco y 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofen-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1.449 mmoles) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0% a 100% de EtOAc:Hex luego 0 a 15% de MeOH;DCM; 25 g-HP- columna en gel de sílice) para dar (Z)-metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (471 mg, 1.399 mmoles, rendimiento al 96%) como un aceite. MS(ES) $[M+H]^+$337.1 77% puro.

d) Clorhidrato de ácido (Z)-4-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico



Una solución de (Z)-metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (270 mg, 0.743 mmoles) y 1 N NaOH (0.218 mL, 0.218 mmoles) en EtOH (10 mL) y agua (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 h, tiempo en el cual se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó 1 N HCl hasta que la mezcla fue ácida. La mezcla se concentró para dar clorhidrato de ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (250 mg, 0.775 mmoles, rendimiento al 96%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.12-8.22 (m, 1H), 5.82 (q, *J*=6.65 Hz, 1H), 3.26-4.06 (m, 8H), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.93 (d, *J*=2.78 Hz, 3H), 2.33 (t, *J*=7.20 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.38 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 323.1.

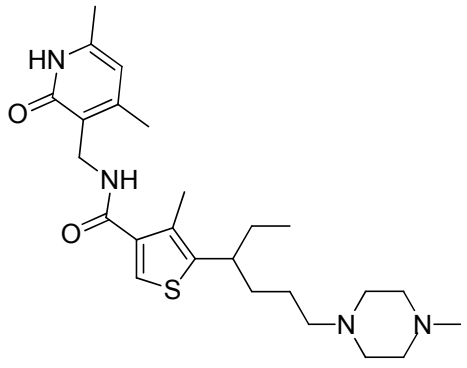
e) (Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida



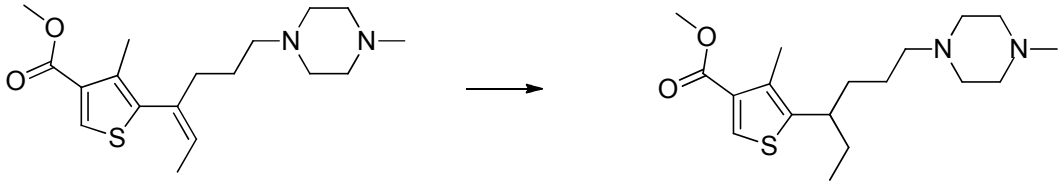
A una solución de clorhidrato de ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxílico (250 mg, 0.697 mmoles) en DMSO (20 mL) se agregó clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (171 mg, 0.905 mmoles), NMM (0.613 mL, 5.57 mmoles), HOAt (190 mg, 1.393 mmoles) y EDC (267 mg, 1.393 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. El residuo se purificó por RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXIA, 100 x 30 mm, 5 micras, 7 minutos gradiente: 5% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico a 40% de CH_3CN/H_2O/0.1% de ácido fórmico) para dar (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida (173 mg, 0.379 mmoles, rendimiento al 54.4%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.74 (q, *J*=6.65 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 2.65-3.06 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.26-2.36 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 1.45-1.62 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ 457.2.

EJEMPLO 73

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida

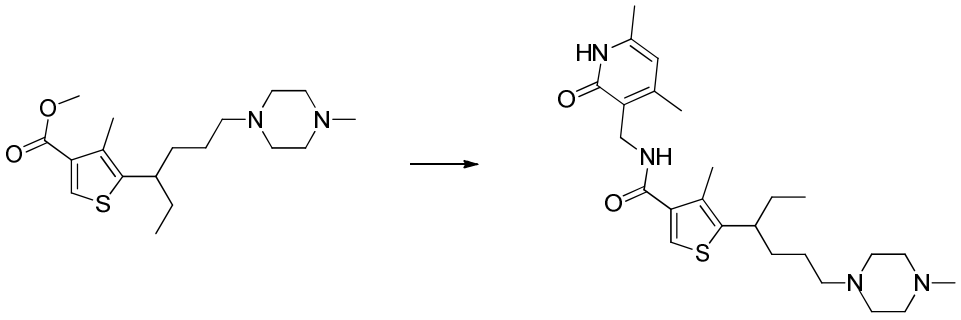


a) 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de (Z)-metil 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxilato (157 mg) en MeOH se hidrogenó en un H-Cube® (Pd/C, 100 bar, 50 ºC) durante 7 horas por día durante 4 días para dar 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (157 mg, 0.464 mmoles, rendimiento al 67.6%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.95 (s, 1H), 3.78-3.93 (m, 3H), 2.50-2.93 (m, 10H), 2.32-2.45 (m, 9H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.32-1.61 (m, 5H), 0.80 (t, *J*=7.45 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 339.2.

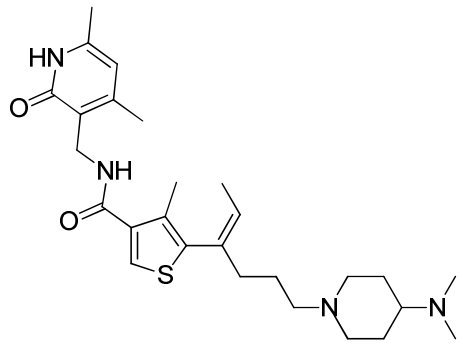
b) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 72d y 72e, se preparó N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida (151 mg, 0.329 mmoles, rendimiento al 71.0%) se preparó como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.38 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.32-4.64 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.91-3.10 (m, 5H), 2.82 (br. s., 3H), 2.55-2.66 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=1.01 Hz, 6H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.34-1.64 (m, 4H), 0.84 (t, *J*=7.45 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3.

EJEMPLO 74

Formiato de (Z)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

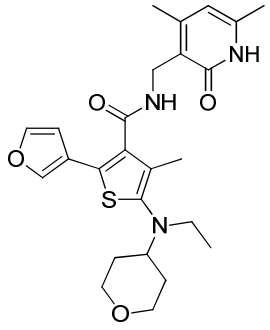


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 72, (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida (145 mg, 0.273 mmoles, rendimiento al 69.8%) se preparó como su sal de ácido fórmico. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.85 (q, *J*=6.82 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 7H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 8H), 2.26 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (d, *J*=12.88 Hz, 2H), 1.58-1.90 (m, 5H), 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 485.3.

Siguiendo los procedimientos generales descritos en la presente, se prepararon los siguientes compuestos:

EJEMPLO 75

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

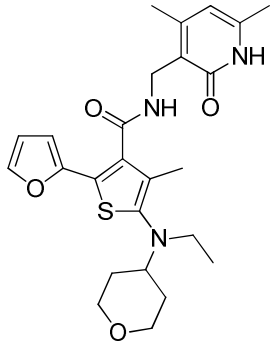


^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 1.44 (m, *J*=12.00, 12.00, 12.00, 4.50 Hz, 2 H) 1.72 (m, *J*=12.40, 1.80 Hz, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H)

2.87 - 2.99 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.84 (m, *J*=11.40, 3.00 Hz, 2 H) 4.24 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.56 (m, *J*=1.90, 0.90 Hz, 1 H) 7.62 (t, *J*=1.64 Hz, 1 H) 7.81 (m, *J*=1.50, 0.80 Hz, 1 H) 8.22 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.4.

EJEMPLO 76

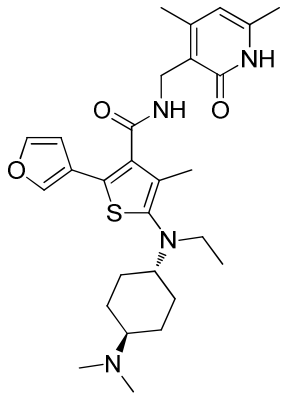
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 0.92 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 1.38 - 1.50 (m, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.89 - 3.00 (m, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.84 (dd, *J*=11.49, 2.91 Hz, 2 H) 4.27 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 2 H) 7.59 (t, *J*=1.26 Hz, 1 H) 8.27 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.46 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.2.

EJEMPLO 77

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida

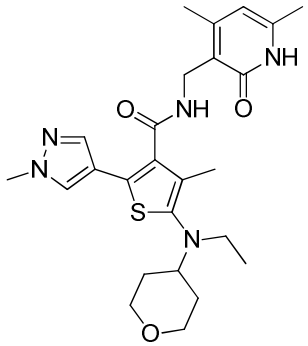


^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 0.91 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 1.16 - 1.29 (m, 4 H) 1.82 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 5 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.23 (s, 6 H) 2.69 (m,

J=9.60 Hz, 2 H) 2.91 (q, *J*=6.91 Hz, 2 H) 4.24 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.55 (dd, *J*=1.89, 0.88 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J*=1.64 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.19 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 511.4.

EJEMPLO 78

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida



^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.44 (m, *J*=12.00, 12.00, 12.00, 4.30 Hz, 2 H) 1.72 (m, *J*=10.60 Hz, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.84 (m, *J*=11.50, 2.40 Hz, 2 H) 4.24 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.17 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 484.3.

Protocolo de ensayo 1

Los compuestos contenidos en la presente se evaluaron por su capacidad para inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo de PRC2. El complejo de PRC2 de humano se preparó por co-expresión de cada una de las proteínas de 5 miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido por la co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de proximidad por centelleo (SPA, por sus siglas en inglés) en donde un grupo de metilo tritiado se transfiere de 3H-SAM a un residuo de lisina en Histona H3 de un mononucleosoma, purificado de células HeLa. Los mononucleosomas se capturaron en esferas de SPA y la señal resultante se lee en un lector de placa ViewLux.

Parte A. Preparación del Compuesto

1. Preparar 10 mM de materia prima de compuesto de sólidos en 100% de DMSO.
2. Configurar una dilución en serie de 11-puntos (dilución 1:3, concentración

superior de 10 mM) en 100% de DMSO para cada compuesto de prueba en una placa de 384 pozos dejando 6 y 18 columnas para controles de DMSO.

3. Suministrar 100 nL del compuesto de la placa de dilución en placas de reacción (Grenier Bio-One, 384-pozos, Cat# 784075).

Parte B. Preparación del Reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

1. 50 mM de Tris-HCl, pH 8: Por 1 L de regulador de pH base, combinar 1 M de Tris-HCl, pH 8 (50 mL) y agua destilada (950 mL).

2. 1x Regulador de pH del ensayo : Por 10 mL de 1x Regulador de pH del Ensayo, combinar 50 mM de Tris-HCl, pH 8 (9958 uL), 1 M de $MgCl_2$ (20 uL), 2 M de DTT (20 uL), y 10% de Tween-20 (2 uL) para proporcionar una concentración final de 50 mM Tris-HCl, pH 8, 2 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT, 0.002% de Tween-20.

3. 2x Solución Enzimática: Por 10 mL de 2x Solución Enzimática, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo y complejo de PRC2 para proporcionar una concentración enzimática final de 10 nM.

4. Suspensión de esferas de SPA Por 1 mL de Suspensión de Esferas de SPA, combinar esferas de LEADSeeker revestidas con PS-PEI (40 mg) y H_2O (1 mL) para proporcionar una concentración final de 40 mg/mL.

5. 2x Solución del Substrato: Por 10 mL de 2x Solución del Substrato, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo (9728.55 uL), 800 ug/mL de mononucleosomas (125 uL), 1 mM de SAM frío (4 uL), y 7.02 uM de 3H-SAM (142.45 uL; 0.55 mCi/mL) para proporcionar una concentración final de 5 ug/mL de nucleosomas, 0.2 uM de SAM frío, y 0.05 uM de 3H-SAM.

6. 2.67x Mezcla de Esfera/Templada: Por 10 mL de 2.67x Mezcla Templada/Esfera, combinar ddH_2O (9358 uL), 10 mM de SAM frío (267 uL), 40 mg/mL de Suspensión en Esferas (375 uL) para proporcionar una concentración final de 100 uM de SAM frío y 0.5 mg/mL de esferas de SPA.

Parte C. Reacción del Ensayo en Placas Grenier Bio-One de 384 pozos

Adición del Compuesto

1. Suministrar 100 nL/pozo de 100x del Compuesto a pozos de prueba (como se observó arriba).

2. Suministrar 100 nL/pozo de 100% de DMSO a columnas 6 y 18 para controles altos y bajos, respectivamente.

Ensayo

1. Suministrar 5 uL/pozo de 1x Regulador de pH del Ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).
2. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución Enzimática a las columnas 1-17, 19-24.
3. Hacer girar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 min a temperatura ambiente.
6. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución del Substrato a las columnas 1-24.
7. Hacer girar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de Esfera/Templada

1. Suministrar 5 uL/pozo de 3x Mezcla de Esfera/Templada a las columnas 1-24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con TopSeal adhesivo.
3. Hacer girar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
4. Equilibrar las placas durante > 20 min.

Leer las placas

1. Leer las placas de ensayo en el Lector de Placas Viewlux utilizando un filtro de emisión de 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición del reactivo se puede hacer manualmente o con un manipulador de líquido automatizado.

*La concentración final de DMSO en este ensayo es 1%.

*El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.

*La concentración de partida final de los compuestos es de 100 μM.

Resultados

La inhibición porcentual se calculó con respecto al control de DMSO para cada concentración del compuesto y los valores resultantes se ajustaron utilizando parámetros de ajuste de CI_{50} estándar dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 32 se probaron generalmente de acuerdo con el ensayo anterior o un ensayo análogo y se encontró que eran inhibidores de EZH2. Las actividades

biológicas específicas probadas de acuerdo con dichas ensayos se nombran en el siguiente cuadro. Los valores de CI_{50} de ≤ 10 nM indican que la actividad del compuesto se aproximaba al límite de detección en el ensayo. Repetir la(las) corrida(s) del ensayo puede dar como resultado valores de CI_{50} algo diferentes.

Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)
1	3162	12	≤ 10	23	501
2	63	13	316	24	251
3	100	14	630	25	100
4	16	15	79	26	630
5	32	16	≤ 10	27	31
6	16	17	316	28	19
7	≤ 10	18	≤ 10	29	398
8	≤ 10	19	≤ 10	30	39,810
9	19,952	20	158	31	100
10	15,848	21	100	32	≤ 10
11	16	22	398		

Protocolo de ensayo 2

Los compuestos contenidos en la presente se evaluaron por su capacidad para inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo de PRC2. El complejo de PRC2 de humano se preparó por co-expresión de cada una de las proteínas de 5 miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido por la co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de proximidad por centelleo (SPA, por sus siglas en inglés) en donde un grupo de metilo tritiado se transfiere de 3H-SAM a un residuo de lisina en un substrato de péptido no metilado biotinilado derivado de la histona H3. Los péptidos se capturaron en esferas de SPA revestidas con estreptavidina y la señal resultante se leyó en un lector de placa ViewLux.

Parte A. Preparación del Compuesto

4. Preparar 10 mM de materia prima de compuesto de sólidos en 100% de DMSO.

5. Configurar una dilución en serie de 11-puntos (dilución 1:4, concentración

superior de 10 mM) en 100% de DMSO para cada compuesto de prueba en una placa de 384 pozos dejando 6 y 18 columnas para controles de DMSO.

6. Suministrar 10 nL del compuesto de la placa de dilución en placas de reacción (Corning, NBS de poliestireno de 384-pozos , Cat# 3673).

Parte B. Preparación del Reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

7. 1x Regulador de pH Base, 50 mM de Tris-HCl, pH 8, 2 mM de $MgCl_2$: Por 1 L de regulador de pH base, combinar 1 M de Tris-HCl, pH 8 (50 mL), 1 M de $MgCl_2$ (2 mL), y agua destilada (948 mL).

8. 1x Regulador de pH del ensayo : Por 10 mL de 1x Regulador de pH del Ensayo, combinar 1x Regulador de pH Base (9.96 mL), 1 M de DTT (40 uL), y 10% de Tween-20 (1 uL) para proporcionar una concentración final de 50 mM de Tris-HCl, pH 8, 2 mM de $MgCl_2$, 4 mM de DTT, 0.001% de Tween-20.

9. 2x Solución Enzimática: Por 10 mL de 2x Solución Enzimática, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo (9.99 mL) y 3.24 uM de complejo del miembro de EZH2 5 (6.17 uL) para proporcionar una concentración enzimática final de 1 nM.

10. Solución de esferas de SPA: Por 1 mL de Solución de Esfera del SPA, combinar esferas de SPA revestidas con Estreptavidina (PerkinElmer, Cat# RPNQ0261, 40 mg) y 1x Regulador de pH del Ensayo (1 mL) para proporcionar una concentración de trabajo de 40 mg/mL.

11. 2x Solución del Substrato: Por 10 mL de 2x Solución del Substrato, combinar 40 mg/mL de Solución de Esferas de SPA (375 uL), 1 mM de péptido de H3K27 de histona biotinilada (200 uL), 12.5 uM de 3H-SAM (240 uL; 1 mCi/mL), 1 mM de SAM frío (57 uL), y 1x Regulador de pH del Ensayo (9.13 mL) para proporcionar una concentración final de 0.75 mg/mL de Solución de Esferas de SPA, 10 uM de péptido de H3K27de histona biotinilada, 0.15 uM de 3H-SAM (~12 uCi/mL 3H-SAM), y 2.85 uM de SAM frío.

12. 2.67x Solución Templada: Por 10 mL de 2.67x Solución Templada, combinar 1x Regulador de pH del Ensayo (9.73 mL) y 10 mM de SAM frío (267 uL) para proporcionar una concentración final de 100 uM de SAM frío.

Parte C. Reacción del Ensayo en Placas Grenier Bio-One de 384 pozos

Adición del Compuesto

3. Marcar 10 nL/pozo de 1000x del Compuesto a los pozos de prueba (como se observó arriba).

4. Marcar 10 nL/pozo de 100% de DMSO a las columnas 6 y 18 (controles altos

y bajos, respectivamente).

Ensayo

10. Suministrar 5 uL/pozo de 1x Regulador de pH del Ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).

11. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución del Substrato a las columnas 1 – 24 (nota: la solución del substrato se debe mezclar para asegurar una suspensión de esfera homogénea antes de suministrar en un depósito de matriz).

12. Suministrar 5 uL/pozo de 2x Solución Enzimática a las columnas 1 – 17, 19 – 24.

13. Incubar la reacción durante 60 min a temperatura ambiente.

Templar

5. Suministrar 6 uL/pozo de 2.67x Solución Templada a las columnas 1 – 24.

6. Sellar las placas de ensayo y hacer girar durante ~1 min a 500 rpm.

7. Adaptar en oscuridad las placas en el instrumento ViewLux durante 15 – 60 min.

Leer las placas

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

La adición del reactivo se puede hacer manualmente o con un manipulador de líquido automatizado.

Resultados

La inhibición porcentual se calculó con respecto al control de DMSO para cada concentración del compuesto y los valores resultantes se ajustaron utilizando parámetros de ajuste de CI_{50} estándar dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

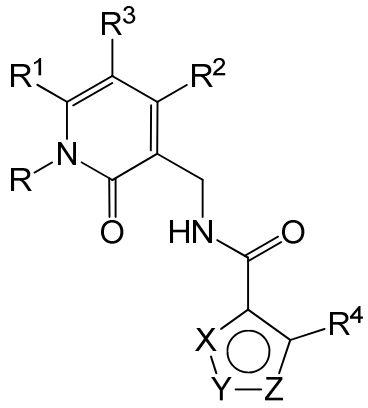
Todos los compuestos ejemplificados se probaron generalmente de acuerdo con el ensayo anterior o un ensayo análogo y se encontró que eran inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas probadas de acuerdo con dichas ensayos se nombran en el siguiente cuadro. Los valores de CI_{50} de ≤ 10 nM indican que la actividad del compuesto se aproximaba al límite de detección en el ensayo. Repetir la(las) corrida(s) del ensayo puede dar como resultado valores de CI_{50} algo diferentes.

Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)	Ejemplo	EZH2 CI_{50} (nM)
1	25,119	27	63	53	16
2	200	28	63	54	32
3	200	29	3,162	55	79
4	25	30	≥ 100,000	56	501
5	50	31	794	57	200
6	16	32	50	58	794
7	20	33	≤ 10	59	316
8	13	34	100	60	631
9	63,096	35	13	61	501
10	≥ 100,000	36	≤ 10	62	501
11	20	37	501	63	501
12	20	38	158	64	16
13	1,995	39	50	65	200
14	1,995	40	20	66	63
15	630	41	20	67	20
16	25	42	316	68	79
17	630	43	16	69	501
18	13	44	20	70	100
19	20	45	≤ 10	71	1,000
20	1,585	46	316	72	251
21	316	47	13	73	126
22	6,310	48	≤ 10	74	200
23	3,981	49	126	75	25
24	3,981	50	20	76	32
25	630	51	25	77	32
26	5,012	52	316	78	100

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de conformidad con la Fórmula (I):



(I)

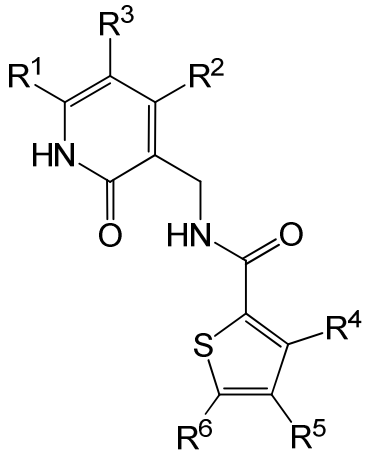
en donde: X es O, N, S, CR^6, o NR^7; Y es O, N, S, CR^6, o NR^7; en donde cuando X es O, S, o NR^7, Y es N o CR^6; y cuando Y es O, S, o NR^7, X es N o CR^6; Z es CR^5; R es hidrógeno o alquilo de alquilo de (C_1-C_4); R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, $R^aO(O)CNH$(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), $-NR^aR^b$ o $-CO_2R^a$; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, $-NR^aR^b$, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y $-NR^aR^b$, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo,

heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, (C_3-C_8)cicloalquilo, ciano, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_4), -$B(OH)_2$, cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, ciano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, y -$OC(O)NR^aR^b$, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, (C_1-C_4)alquil-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NR^aNR^aR^b$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, y R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, alquil-heterocicloalquil-o de (C_1-C_4), halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; cada R^c es independientemente -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y R^a y R^b

cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O, S, o NR^7; y Y es N o CR^6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está representado por la fórmula (II)(a):



(II)(a)

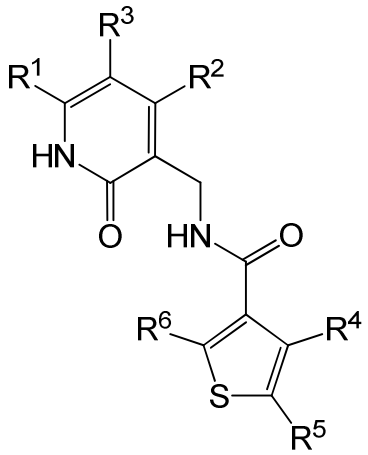
en donde: R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, R^aO(O)CNH(C_1-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-,

arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)$NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, y -$OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b o -CO_2R^a; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, -NR^aR^b, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y -NR^aR^b, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), R^aR^bN(C_1-C_3)alquilo-, R^aO(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo,arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomados junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_4), -$B(OH)_2$, cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)$NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, y -$OC(O)NR^aR^b$, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, (C_1-C_4)alquil-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8),

halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; cada R^c es independientemente -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O, S, o NR^7; y X es N o CR^6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está representado por la fórmula (III)(a):



(III)(a)

en donde: R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_8), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, $R^aO(O)CNH(C_1$-C_4)alquilo-, (C_6-C_{10})bicicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, halógeno, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, y $-OC(O)NR^aR^b$, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), $-NR^aR^b$ o $-CO_2R^a$; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_3), alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo, $-NR^aR^b$, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo, y $-NR^aR^b$, en donde dicho alquilo de (C_4-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alcoxi de (C_3-C_8), cicloalquilo de (C_4-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_2)alquilo-, heterocicloalquiloxi-, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente con halógeno, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, alquilo de (C_1-C_3), $R^aR^bN(C_1$-C_3)alquilo-, $R^aO(C_1$-C_3)alquilo-, (C_3-C_8)cicloalquilo, ciano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, $-CO(C_1$-C_4)alquilo, $-CO_2(C_1$-C_4)alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera de los 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_8) tomado junto con el (los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, $-CO(C_1$-C_4)alquilo, $-CO_2(C_1$-C_4)alquilo, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_8), alcoxi de (C_1-C_4), $-B(OH)_2$, cicloalquilo de (C_3-C_8), (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, bicicloalquilo de (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_4)alquilo, ciano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-C_4)alquilo-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$,

-OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b, en donde cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R^c-(C_1-C_6)alquil-O-, R^c-(C_1-C_6)alquil-S-, R^c-(C_1-C_6)alquilo-, (C_1-C_4)alquil-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), halo(C_1-C_6)alquilo, ciano, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1-C_4)alquilo, o heteroaril(C_1-C_4)alquilo; cada R^c es independientemente -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, o -CO_2R^a; y R^a y R^b cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, o heteroarilo, en donde cualquiera del grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_4), amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)alquilo, -CON((C_1-C_4)alquilo)$_2$, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4)alquilo, o -SO_2N((C_1-C_4)alquilo)$_2$; o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente 1, 2, o 3 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente con cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o un anillo heteroarilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico puenteado con 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente con un anillo cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, cicloalquilo de (C_3-C_8), hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, (C_1-C_4)alquilO(O)CNH(C_1-C_4)alquilo-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(C_1-C_4)alquilo-, arilo, aril(C_1-C_4)alquilo-, heteroarilo, y heteroaril(C_1-C_4)alquilo-, en donde cada cicloalquilo de (C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de (C_1-C_4), ciano, alcoxi de (C_1-C_4), -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, o -CO_2(C_1-C_4)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R^1, R^2, y R^3 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-, halo(C_1-C_4)alquilo, e

hidroxi(C_1-C_4)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno es independientemente alcoxi de (C_1-C_4), alquilo de (C_1-C_4), o halo(C_1-C_4)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno es independientemente alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque R^1 y R^2 cada uno es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque R^3 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_3), hidroxilo, halógeno, halo(C_1-C_3)alquilo, e hidroxi(C_1-C_3)alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de (C_1-C_3) y halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R^4 es metilo o cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R^4 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, -NH((C_3-C_6)cicloalquilo), -N((C_1-C_3)alquil)((C_3-C_6)cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), y -N((C_1-C_3)alquil)(heterocicloalquilo), en donde cualquiera de dicho alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_6)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, o cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), (C_1-C_3)alcoxi(C_1-C_3)alquilo-, amino(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)NH(C_1-C_3)alquilo-, ((C_1-C_3)alquil)$_2$N(C_1-C_3)alquilo-, cicloalquilo de (C_3-C_8), ciano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de (C_3-C_6), cicloalquiloxi de (C_3-C_8)-, y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de

(C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, o heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, y tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con hidroxilo, alcoxi de (C_1-C_3), amino, -NH(C_1-C_3)alquilo, -N((C_1-C_3)alquilo)$_2$, alquilo de (C_1-C_3), -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, en donde R^a es alquilo de (C_1-C_4) o fenil(C_1-C_2)alquilo y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque R^5 es -NR^aR^b, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R^a es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo de (C_1-C_4), y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, o -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, y R^b es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con cicloalquilo de (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 5- o 6-miembros, fenilo, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-; o cualquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alquenilo de (C_2-C_4) tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al cual se unen representan un anillo de 5-6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, -CO(C_1-C_4)alquilo, -CO_2(C_1-C_4)alquilo, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque R^5 es alquenilo de (C_2-C_4) que se sustituye opcionalmente con ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, o dihidropiranilo, cada

uno de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo de (C_1-C_4), halo(C_1-C_4)alquilo, amino, -NH(C_1-C_4)alquilo, -N((C_1-C_4)alquilo)$_2$, hidroxilo, oxo, alcoxi de (C_1-C_4), o (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo-.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado además porque R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -SO_2(C_1-C_4)alquilo, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_4), fenilo, heteroarilo, y ciano, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), o alcoxi de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, o 6 a 26, caracterizado además porque R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_6), fenilo, y heteroarilo, en donde dicho grupo fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi de (C_1-C_4), -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alquilo-, alquilheterocicloalquilo de (C_1-C_4)-, halógeno, alquilo de (C_1-C_4), cicloalquilo de (C_3-C_8), o heterocicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque R^7 es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque es: *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; 5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofen-2-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida; *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida; 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida; 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida; (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida; ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo; 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-

1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida; (*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida; 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; 2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofen-3-carboxamida; 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-3-carboxamida; 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida; 4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((*trans*)-4-

(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida; 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofen-3-carboxamida; (*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida; (*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofen-3-carboxamida; (*Z*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida; o *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o una una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o la composición farmacéutica de la reivindicación 30.

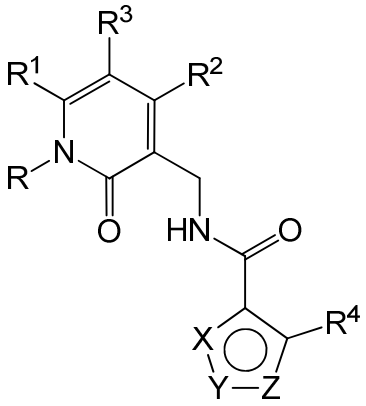
32. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, sarcoma de Rhabdomyo, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, gástrico, de vejiga, de cabeza y cuello, de riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, de ovarios, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, y tiroideo.

33. El uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la preparación de un medicamento para usarse en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la Fórmula (I) que son inhibidores del Potenciador de Homólogo Zeste 2 (EZH2), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.



(I)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 November 2014 (06.11.2014)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2014/177982 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/061012

(22) International Filing Date:
25 April 2014 (25.04.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/817,436	30 April 2013 (30.04.2013)	US
61/842,038	2 July 2013 (02.07.2013)	US
61/907,024	21 November 2013 (21.11.2013)	US
61/936,460	6 February 2014 (06.02.2014)	US

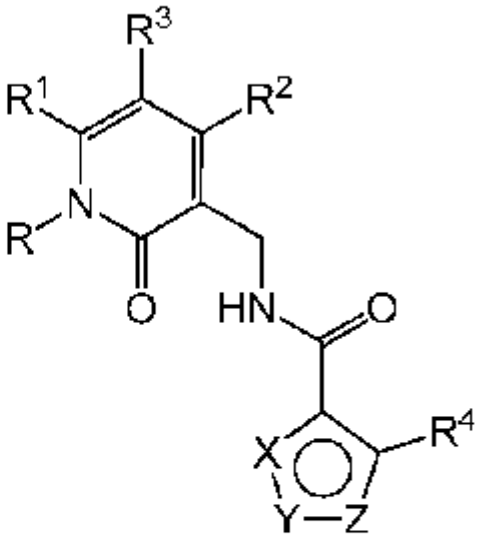
(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED** [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS (GB).

(72) Inventors: **BLACKLEDGE, JR., Charles William**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **BURGESS, Joelle Lorraine**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **JOHNSON, Neil W.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **KASPAREC, Jiri**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **KNIGHT, Steven David**, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **LAFRANCE III, Louis V.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **LUENGO, Juan I.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **MILLER, William Henry**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **NEWLANDER, Kenneth Allen**, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **ROMERIL, Stuart Paul**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **SCHULZ, Mark**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **SU, Dai-Shi**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **TIAN, Xinrong**, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,

[Continued on next page]

(54) Title: ENHANCER OF ZESTE HOMOLOG 2 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds according to Formula (I) which are inhibitors of Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2), to pharmaceutical compositions containing them, to processes for their preparation, and to their use in therapy for the treatment of cancers.

WO 2014/177982 A1

OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

with international search report (Art. 21(3))

ENHANCER OF ZESTE HOMOLOG 2 INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to compounds which inhibit Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) and thus are useful for inhibiting the proliferation of and/or inducing apoptosis in cancer cells.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Epigenetic modifications play an important role in the regulation of many cellular processes including cell proliferation, differentiation, and cell survival. Global epigenetic modifications are common in cancer, and include global changes in DNA and/or histone methylation, dysregulation of non-coding RNAs and nucleosome remodeling leading to aberrant activation or inactivation of oncogenes, tumor suppressors and signaling pathways. However, unlike genetic mutations which arise in cancer, these epigenetic changes can be reversed through selective inhibition of the enzymes involved. Several methylases involved in histone or DNA methylation are known to be dysregulated in cancer. Thus, selective inhibitors of particular methylases will be useful in the treatment of proliferative diseases such as cancer.

EZH2 (human EZH2 gene: Cardoso, C, et al; *European J of Human Genetics*, Vol. 8, No. 3 Pages 174-180, 2000) is the catalytic subunit of the Polycomb Repressor Complex 2 (PRC2) which functions to silence target genes by tri-methylating lysine 27 of histone H3 (H3K27me3). Histone H3 is one of the five main histone proteins involved in the structure of chromatin in eukaryotic cells. Featuring a main globular domain and a long N-terminal tail. Histones are involved with the structure of the nucleosomes. a 'beads on a string' structure. Histone proteins are highly post-translationally modified however Histone H3 is the most extensively modified of the five histones. The term "Histone H3" alone is purposely ambiguous in that it does not distinguish between sequence variants or modification state. Histone H3 is an important protein in the emerging field of epigenetics, where its sequence variants and variable modification states are thought to play a role in the dynamic and long term regulation of genes.

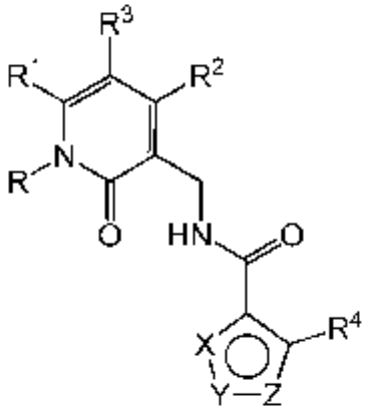
Increased EZH2 expression has been observed in numerous solid tumors including those of the prostate, breast, skin, bladder, liver, pancreas, head and neck and correlates with cancer aggressiveness, metastasis and poor outcome (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). For instance, there is a greater risk of recurrence after prostatectomy in tumors expressing high levels of EZH2, increased metastasis, shorter disease-free survival and increased death in breast cancer patients with high EZH2 levels (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). More recently, inactivating mutations in UTX (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeats X), a H3K27 demethylase which functions in opposition to EZH2, have been identified in multiple solid and hematological tumor types (including renal, glioblastoma, esophageal, breast, colon, non-small cell lung, small cell lung, bladder, multiple myeloma, and chronic myeloid leukemia tumors), and low UTX levels correlate with poor survival in breast cancer suggesting that loss of UTX function leads to increased H3K27me3 and repression of target genes (Wang et al., 2010). Together, these data suggest that increased H3K27me3 levels contribute to cancer aggressiveness in many tumor types and that inhibition of EZH2 activity may provide therapeutic benefit.

Numerous studies have reported that direct knockdown of EZH2 via siRNA or shRNA or indirect loss of EZH2 via treatment with the SAH hydrolase inhibitor 3-deazaneplanocin A (DZNep) decreases cancer cell line proliferation and invasion *in vitro* and tumor growth *in vivo* (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009). While the precise mechanism by which aberrant EZH2 activity leads to cancer progression is not known, many EZH2 target genes are tumor suppressors suggesting that loss of tumor suppressor function is a key mechanism. In addition, EZH2 overexpression in immortalized or primary epithelial cells promotes anchorage independent growth and invasion and requires EZH2 catalytic activity (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008).

Thus, there is strong evidence to suggest that inhibition of EZH2 activity decreases cellular proliferation and invasion. Accordingly, compounds that inhibit EZH2 activity would be useful for the treatment of cancer.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds according to Formula (I):



(I)

wherein:

X is O, N, S, CR^6, or NR^7;

Y is O, N, S, CR^6, or NR^7;

Z is CR^5 or NR^8; wherein when X is O, S, or NR^7, Y is N or CR^6 and Z is CR^5; when Y is O, S, or NR^7, X is N or CR^6 and Z is CR^5; and when Z is NR^8, Y is N or CR^6 and X is N or CR^5;

R is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $R^aO(O)CNH(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, halogen, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by hydroxyl, halogen, nitro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$ or $-CO_2R^a$;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, $(C_1$-$C_3)$alkyl, hydroxyl, halogen, cyano, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, $-NR^aR^b$, halo$(C_1$-$C_3)$alkyl, and hydroxy$(C_1$-$C_3)$alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $(C_4$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, heteroaryl, and $-NR^aR^b$, wherein said $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein said $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-; or any 2 optional substituents on said $(C_2$-$C_8)$alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-8 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-;

R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-B(OH)_2$, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each cycloalkyl, bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by R^c-$(C_1$-$C_6)$alkyl-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alkyl-S-, R^c-$(C_2$-$C_6)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-heterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$,

$-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, or heteroaryl(C_1-C_4)alkyl;

R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl-, (C_6-C_{10})bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl(C_1-C_4)alkyl-, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, and $R^aR^bN(C_1-C_4)$alkyl-, wherein each cycloalkyl, bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by R^c-(C_1-C_6)alkyl-O-, R^c-(C_1-C_6)alkyl-S-, R^c-(C_1-C_6)alkyl-, (C_1-C_4)alkyl-heterocycloalkyl-, halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, or heteroaryl(C_1-C_4)alkyl;

R^8 is selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl(C_1-C_2)alkyl-, aryl, and heteroaryl, wherein said (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl(C_1-C_2)alkyl-, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, (C_1-C_3)alkyl, $R^aR^bN(C_1-C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1-C_3)$alkyl-, (C_3-C_8)cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, aryl, or heteroaryl,

each R^c is independently $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, or $-CO_2R^a$; and

R^a and R^b are each independently hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl-, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, or heteroaryl, wherein any said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, $-NH(C_1-C_4)$alkyl, $-N((C_1-C_4)alkyl)_2$, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$alkyl, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$alkyl, $-CON((C_1-C_4)alkyl)_2$, $-SO_2(C_1-C_4)$alkyl, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4)$alkyl, or $-SO_2N((C_1-C_4)alkyl)_2$,

or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5-8 membered saturated or unsaturated ring, optionally containing an additional

heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, wherein said ring is optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 6- to 10-membered bridged bicyclic ring system optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inducing apoptosis in cancer cells of solid tumors; treating solid tumor cancers.

Another aspect of the invention relates to pharmaceutical preparations comprising compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable excipients.

In another aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disorder mediated by EZH2, such as by inducing apoptosis in cancer cells.

In another aspect, this invention provides for the use of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of diseases mediated by EZH2. The invention further provides for the use of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active therapeutic substance in the treatment of a disease mediated by EZH2.

In another aspect, the invention provides a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in therapy.

In another aspect there is provided methods of co-administering the presently invented compounds of Formula (I) with other active ingredients.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention relates to compounds of the Formula (I) as defined above.

In one embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein X is O, N, S, CR^6, or NR^7; Y is O, N, S, CR^6, or NR^7; wherein when X is O, S, or NR^7, Y is N or CR^6; and when Y is O, S, or NR^7, X is N or CR^6; and Z is CR^5. In one embodiment,

this invention relates to compounds of Formula (I), wherein X is O, S, or NR^7; Y is N or CR^6, and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein X is O or S; Y is N or CR^6; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein X is O or S, Y is CR^6; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein X is O or S; Y is N; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein X is S; Y is CR^6; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein Y is O, S, or NR^7, X is N or CR^6; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein Y is O or S; X is N or CR^6; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein Y is O or S, X is CR^6; and Z is CR^5 In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein Y is O or S; X is N; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein Y is S, X is CR^6; and Z is CR^5. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein Z is NR^8, Y is N or CR^6; and X is N or CR^6.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R is hydrogen or methyl. In a specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R is methyl. In another specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R is hydrogen.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylO(O)CNH$(C_1$-$C_4)$alkyl-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, heteroaryl, and heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, wherein each $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by hydroxyl, halogen, nitro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, or -$CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, and hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1 and R^2 are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1 and R^2 are each independently methyl, *n*-propyl, trifluoromethyl, or methoxy.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1 and R^2 are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

In a specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1 is methyl.

In another specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^2 is methyl.

In another specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^1 and R^2 are each methyl.

In another specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^3 is hydrogen.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hydroxyl, halogen, halo$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, and hydroxy$(C_1\text{-}C_3)$alkyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^4 is $(C_1\text{-}C_3)$alkyl or halogen. In a specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^4 is methyl or chlorine. In another specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^4 is methyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is selected from the group consisting of $(C_4\text{-}C_8)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyloxy-, aryl, heteroaryl, and $-NR^aR^b$, wherein said $(C_4\text{-}C_8)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$alkoxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyloxy-, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $R^aR^bN(C_1\text{-}C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1\text{-}C_3)$alkyl-, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, aryl, or heteroaryl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is selected from the group consisting of $(C_3\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, $-NH((C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl),

-N((C1-C3)alkyl)((C3-C6)cycloalkyl), -NH(heterocycloalkyl), and -N((C1-C3)alkyl)(heterocycloalkyl), wherein any said (C3-C6)alkoxy, (C3-C6)cycloalkyloxy-, heterocycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, or (C3-C6)cycloalkyl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, hydroxyl, (C1-C3)alkoxy, amino, -NH(C1-C3)alkyl, -N((C1-C3)alkyl)2, (C1-C3)alkyl, (C1-C3)alkoxy(C1-C3)alkyl-, amino(C1-C3)alkyl-, ((C1-C3)alkyl)NH(C1-C3)alkyl-, ((C1-C3)alkyl)2N(C1-C3)alkyl-, (C3-C8)cycloalkyl, cyano, -CO2Ra, -C(O)NRaRb, -SO2NRaRb, phenyl, or heteroaryl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R5 is selected from the group consisting of (C3-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyloxy-, and heterocycloalkyloxy-, each of which is optionally substituted by hydroxyl, (C1-C3)alkoxy, amino, -NH(C1-C3)alkyl, -N((C1-C3)alkyl)2, (C1-C3)alkyl, -CO2Ra, -C(O)NRaRb, -SO2NRaRb, phenyl, or heteroaryl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R5 is (C3-C6)cycloalkyloxy- which is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, -ORa, -NRaRb, nitro, (C1-C3)alkyl, RaRbN(C1-C3)alkyl-, RaO(C1-C3)alkyl-, (C3-C8)cycloalkyl, cyano, -CO2Ra, -C(O)NRaRb, -SO2NRaRb, aryl, or heteroaryl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R5 is (C3-C6)cycloalkyloxy- which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, hydroxyl, (C1-C3)alkoxy, amino, -NH(C1-C3)alkyl, -N((C1-C3)alkyl)2, (C1-C3)alkyl, (C1-C3)alkoxy(C1-C3)alkyl-, amino(C1-C3)alkyl-, ((C1-C3)alkyl)NH(C1-C3)alkyl-, ((C1-C3)alkyl)2N(C1-C3)alkyl-, (C3-C8)cycloalkyl, cyano, -CO2Ra, -C(O)NRaRb, -SO2NRaRb, phenyl, or heteroaryl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R5 is heterocycloalkyloxy- which is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, -ORa, -NRaRb, nitro, (C1-C3)alkyl, RaRbN(C1-C3)alkyl-, RaO(C1-C3)alkyl-, (C3-C8)cycloalkyl, cyano, -CO2Ra, -C(O)NRaRb, -SO2NRaRb, aryl, or heteroaryl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R5 is heterocycloalkyloxy- which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, hydroxyl, (C1-C3)alkoxy, amino, -NH(C1-C3)alkyl, -N((C1-C3)alkyl)2, (C1-C3)alkyl, (C1-C3)alkoxy(C1-C3)alkyl-, amino(C1-C3)alkyl-, ((C1-C3)alkyl)NH(C1-C3)alkyl-, ((C1-C3)alkyl)2N(C1-C3)alkyl-, (C3-C8)cycloalkyl, cyano, -CO2Ra, -C(O)NRaRb, -SO2NRaRb, phenyl, or heteroaryl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is selected from the group consisting of cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, pyrrolidinyloxy, piperidinyloxy, and tetrahydropyranyloxy, each of which is optionally substituted by hydroxyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, amino, -NH$(C_1$-$C_3)$alkyl, -N$((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, wherein R^a is $(C_1$-$C_4)$alkyl or phenyl$(C_1$-$C_3)$alkyl and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$; R^a is azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or tetrahydropyranyl, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_3)$alkyl; and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$; R^a is azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or tetrahydropyranyl; and R^b is methyl or ethyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$; R^a is cyclopentyl or cyclohexyl, each of which is optionally substituted by amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, or -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$; and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$, R^a is cyclopentyl or cyclohexyl, each of which is optionally substituted by -N$((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$; and R^b is methyl or ethyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$; R^a is cyclohexyl which is optionally substituted by amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, or -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$; and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $-NR^aR^b$; R^a is cyclohexyl which is optionally substituted by -N$((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$; and R^b is methyl or ethyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_2$-$C_8)$alkenyl which is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein said $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently,

by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, -NR^{a}R^b, -NHCO$_2$R^a, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-; or any 2 optional substituents on said $(C_2$-$C_8)$alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-8 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, -NR^{a}R^b, -NHCO$_2$R^a, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_2$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, 5- or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, each of which is is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, -NR^{a}R^b, -NHCO$_2$R^a, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-; or any 2 optional substituents on said $(C_2$-$C_4)$alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-6 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, -NR^{a}R^b, -NHCO$_2$R^a, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_2$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted by $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, 5- or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, each of which is is optionally substituted by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$(($C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_2$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted by cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, or dihydropyranyl, each of which is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$(($C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_2$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted by cyclohexyl, piperidinyl, or tetrahydropyranyl, each of which is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, or

-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_2-C_4)alkenyl which is optionally substituted by cyclopentyl or cyclohexyl, each of which is optionally substituted by amino, -NH(C_1-C_4)alkyl, or -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_2-C_4)alkenyl which is optionally substituted by piperidinyl or tetrahydropyranyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_2-C_4)alkenyl containing 2 substituents which taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-6 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted by (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, -CO(C_1-C_4)alkyl, -CO_2(C_1-C_4)alkyl, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, (C_1-C_4)alkoxy, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_2-C_4)alkenyl containing 2 substituents which taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-6 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted by (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, amino, -NH(C_1-C_4)alkyl, or -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_2-C_4)alkenyl containing 2 substituents which taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a piperidinyl ring which is optionally substituted by (C_1-C_4)alkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_2)alkyl- or heterocycloalkyl(C_1-C_2)alkyl-, each of which is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, -OR^c, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, (C_1-C_3)alkyl, R^aR^bN(C_1-C_3)alkyl-, R^aO(C_1-C_3)alkyl-, (C_3-C_8)cycloalkyl, cyano, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -$SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein said (C_3-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, -CO(C_1-C_4)alkyl, -CO_2(C_1-C_4)alkyl, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, (C_1-C_4)alkoxy, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_2)alkyl- or heterocycloalkyl(C_1-C_2)alkyl-, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, -OR^c, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, (C_1-C_3)alkyl,

$R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl- or heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, $(C_1$-$C_3)$alkyl, or $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alkyl-. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl- or heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_3)$alkyl, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, wherein said heterocycloalkyl moiety is monocyclic. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is $(C_5$-$C_6)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl- or heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_3)$alkyl, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, wherein said heterocycloalkyl moiety is selected from the group consisting of piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, and tetrahydropyranyl. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is cyclohexylmethyl which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_3)$alkyl, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^5 is piperidin-1-ylmethyl which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_3)$alkyl, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, $-SO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, phenyl, heteroaryl, and cyano, wherein said phenyl or heteroaryl group is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylheterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, cyano, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and triazinyl, wherein said furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, or

triazinyl is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylheterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is phenyl which is optionally substituted by $-NR^aR^b$ or $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is pyridinyl which is optionally substituted by $-NR^aR^b$ or $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is hydrogen or halogen. In a specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is hydrogen, fluorine, chlorine, or bromine. In a specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is hydrogen or chlorine. In a more specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is chlorine. In another specific embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^6 is hydrogen.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, phenyl, and heteroaryl, wherein said phenyl or heteroaryl group is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylheterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^7 is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^7 is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and triazinyl, wherein said furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, or triazinyl is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylheterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^7 is phenyl which is optionally substituted by $-NR^aR^b$ or $R^aR^bN(C_1-C_4)alkyl-$.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^7 is pyridinyl which is optionally substituted by $-NR^aR^b$ or $R^aR^bN(C_1-C_4)alkyl-$.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^8 is selected from the group consisting of (C_4-C_8)alkyl, (C_4-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein said (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, (C_1-C_3)alkyl, $R^aR^bN(C_1-C_3)alkyl-$, $R^aO(C_1-C_4)alkyl-$, (C_3-C_8)cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, aryl, or heteroaryl.

In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein R^8 is selected from the group consisting of (C_4-C_6)alkyl, (C_4-C_6)cycloalkyl, heterocycloalkyl, and phenyl, wherein said (C_4-C_6)alkyl, (C_4-C_6)cycloalkyl, heterocycloalkyl, or phenyl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, (C_1-C_3)alkyl, $R^aR^bN(C_1-C_3)alkyl-$, $R^aO(C_1-C_3)alkyl-$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, or $-SO_2NR^aR^b$.

In a particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl;

X is O, S, or NR^7;

Y is N or CR^6;

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently (C_1-C_4)alkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy-, and heterocycloalkyloxy-, each of which is optionally substituted by hydroxyl, (C_1-C_3)alkoxy, amino, $-NH(C_1-C_3)alkyl$, $-N((C_1-C_3)alkyl)_2$, (C_1-C_3)alkyl, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, phenyl, or heteroaryl;

R^6 is hydrogen, halogen, (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy; and

R^7 is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl;

X is O, S, or NR^7;

Y is N or CR^6;

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is $-NR^aR^b$;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl,

X is O, S, or NR^7;

Y is N or CR^6;

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1$-$C_4)$alkyl,

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is $(C_2$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted by cyclohexyl, piperidinyl, or tetrahydropyranyl, each of which is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl;

X is O, S, or NR^7;

Y is N or CR^6;

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl$(C_1$-$C_3)$alkyl- or heterocycloalkyl$(C_1$-$C_3)$alkyl-, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_3)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, or -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, wherein said heterocycloalkyl moiety is selected from the group consisting of piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, and tetrahydropyranyl;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl,

X is N or CR^6;

Y is O, S, or NR^7,

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is selected from the group consisting of $(C_3$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyloxy-, and heterocycloalkyloxy-, each of which is optionally substituted by hydroxyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, amino, -NH$(C_1$-$C_3)$alkyl, -N$((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, phenyl, or heteroaryl;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl;

X is N or CR^6;

Y is O, S, or NR^7;

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is $-NR^aR^b$;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl,

X is N or CR^6;

Y is O, S, or NR^7,

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl,

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

R^5 is $(C_2\text{-}C_4)$alkenyl which is optionally substituted by cyclohexyl, piperidinyl, or tetrahydropyranyl, each of which is optionally substituted by $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, amino, $-NH(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $-N((C_1\text{-}C_4)\text{alkyl})_2$;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular embodiment, this invention relates to compounds of Formula (I), wherein:

R is hydrogen or methyl;

X is N or CR^6;

Y is O, S, or NR^7;

Z is CR^5;

R^1 and R^2 are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl or chlorine;

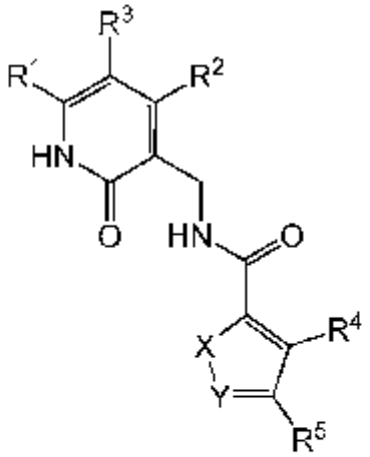
R^5 is $(C_5\text{-}C_6)$cycloalkyl$(C_1\text{-}C_3)$alkyl- or heterocycloalkyl$(C_1\text{-}C_3)$alkyl-, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, amino, -NH$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or -N$((C_1\text{-}C_4)\text{alkyl})_2$, wherein said heterocycloalkyl moiety is selected from the group consisting of piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, and tetrahydropyranyl;

R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy; and

R^7 is hydrogen or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

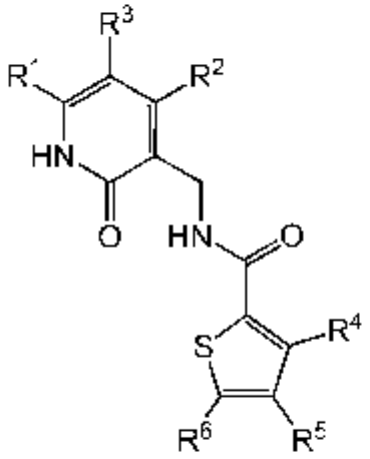
In another embodiment, this invention also relates to compounds of Formula (II):



(II)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein X is O, S, or NR^7; Y is N or CR^6; and R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, and R^7 are defined according to Formula (I). In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (II), wherein X is O or S and Y is N or CR^6. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (II), wherein X is O or S and Y is CR^6. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (II), wherein X is O or S and Y is N. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (II), wherein X is S and Y is CR^6.

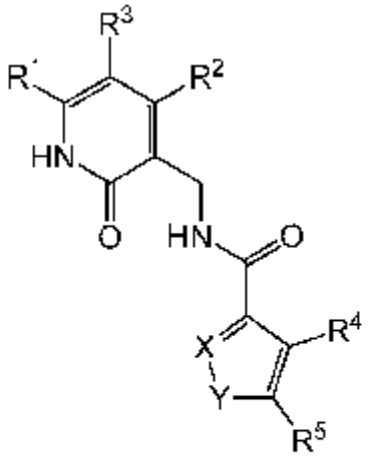
In another embodiment, this invention also relates to compounds of Formula (II)(a):



(II)(a)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are defined according to Formula (I).

In another embodiment, this invention also relates to compounds of Formula (III):

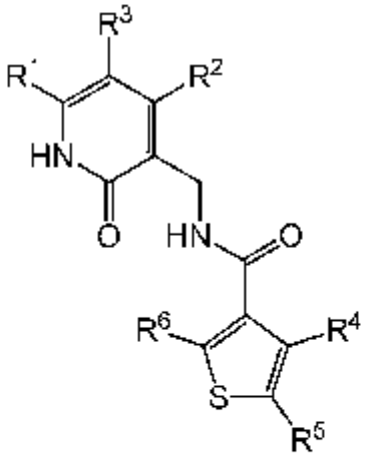


(III)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Y is O, S, or NR^7; X is N or CR^6; and R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, and R^7 are defined according to Formula (I). In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (III), wherein Y is O or S and X is N or CR^6. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (III), wherein Y is O or S and X is CR^6. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (III), wherein Y is O or S and X is N. In another

embodiment, this invention relates to compounds of Formula (III), wherein Y is S and X is CR^6.

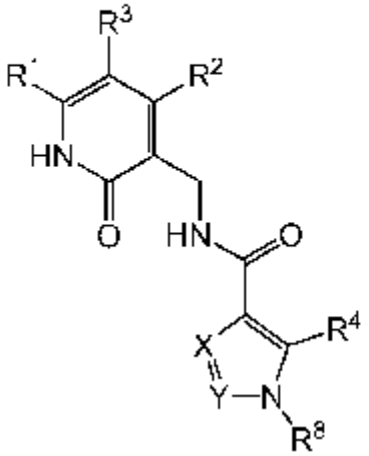
In another embodiment, this invention also relates to compounds of Formula (III)(a):



(III)(a)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are defined according to Formula (I).

In another embodiment, this invention also relates to compounds of Formula (IV):



(IV)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein X is N or CR^6; Y is N or CR^6, and R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, and R^8 are defined according to Formula (I). In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (IV), wherein X is N and Y is CR^6. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (IV), wherein X is

CR^6 and Y is N. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (IV), wherein X and Y are each independently CR^6. In another embodiment, this invention relates to compounds of Formula (IV), wherein X and Y are each N.

Specific compounds of this invention include:

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-isopropoxy-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(piperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)thiophene-3-carboxamide;

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]-5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;

5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((4-methyl-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-*N*-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

2-bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(hydroxy(piperidin-4-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 3-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinopropyl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxamide;

5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

(*E*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-

(piperidin-4-yl)prop-1-en-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)cyclohexyl)carbamate ;

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminocyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide ;

5-(((*trans*)-4-aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide,

N-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-(1-(4-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)propyl)thiophene-3-carboxamide;

(*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(*R*)-(−)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

5-(1-((*trans*)-4-aminocyclohexyl)propyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide,

(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(+)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(+)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-ylidene)propyl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)vinyl)thiophene-3-carboxamide;

2-bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide,

2-cyano-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide,

2-bromo-5-(diethylamino)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

2-chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxamide;

2-cyano-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 3-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)piperidine-1-carboxylate,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl((*trans*)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

ethyl (4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)carbamate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

5-([2,4'-bipiperidin]-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)thiophene-3-carboxamide,

(*Z*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide,

(*Z*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(6-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)hex-2-en-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(furan-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(furan-2-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-2-(furan-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide, and

N-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Typically, but not absolutely, the salts of the present invention are pharmaceutically acceptable salts. Salts of the disclosed compounds containing a basic amine or other basic functional group may be prepared by any suitable method known in the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, sulfonic acid, such as *p*-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid or the like. Examples of pharmaceutically acceptable salts include sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycolates, tartrates mandelates, and sulfonates, such as xylenesulfonates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates and naphthalene-2-sulfonates.

Salts of the disclosed compounds containing a carboxylic acid or other acidic functional group can be prepared by reacting with a suitable base. Such a pharmaceutically acceptable salt may be made with a base which affords a pharmaceutically acceptable cation, which includes alkali metal salts (especially sodium and potassium), alkaline earth metal salts (especially calcium and magnesium), aluminum salts and ammonium salts, as well as salts made from physiologically acceptable organic bases such as trimethylamine, triethylamine, morpholine, pyridine, piperidine, picoline, dicyclohexylamine, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, 2-hydroxyethylamine, *bis*-(2-hydroxyethyl)amine, tri-(2-hydroxyethyl)amine, procaine, dibenzylpiperidine, dehydroabietylamine, *N,N'-bis*dehydroabietylamine, glucamine, *N*-methylglucamine, collidine, quinine, quinoline, and basic amino acid such as lysine and arginine.

Other salts, which are not pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of compounds of this invention and these should be considered to form a further aspect of the invention. These salts, such as oxalic or trifluoroacetate, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts.

The compound of Formula (I) or a salt thereof may exist in stereoisomeric forms (e.g., it contains one or more asymmetric carbon atoms). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. Likewise, it is understood that a compound or salt of Formula (I) may exist in tautomeric forms other than that shown in the formula and these are also included within the scope of the present invention. It is to be understood that the present invention includes all combinations and subsets of the particular groups defined hereinabove. The scope of the present invention includes mixtures of stereoisomers as well as purified enantiomers or enantiomerically/diastereomerically enriched mixtures. It is to be understood that the present invention includes all combinations and subsets of the particular groups defined hereinabove.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula (I) and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine, chlorine, and iodine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, and ^{125}I.

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H, ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission

computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of Formula (I) and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The invention further provides a pharmaceutical composition (also referred to as pharmaceutical formulation) comprising a compound of Formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more excipients (also referred to as carriers and/or diluents in the pharmaceutical arts). The excipients are acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof (i.e., the patient).

Suitable pharmaceutically acceptable excipients will vary depending upon the particular dosage form chosen. In addition, suitable pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for a particular function that they may serve in the composition. For example, certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the production of uniform dosage forms. Certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the production of stable dosage forms. Certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to facilitate the carrying or transporting of the compound or compounds of the invention once administered to the patient from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body. Certain pharmaceutically acceptable excipients may be chosen for their ability to enhance patient compliance

Suitable pharmaceutically acceptable excipients include the following types of excipients: diluents, fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, granulating agents, coating agents, wetting agents, solvents, co-solvents, suspending agents, emulsifiers, sweeteners, flavoring agents, flavor masking agents, coloring agents, anticaking agents, hemectants, chelating agents, plasticizers, viscosity increasing agents, antioxidants, preservatives, stabilizers, surfactants, and buffering agents. The skilled artisan will appreciate that certain pharmaceutically acceptable excipients may serve more than one

function and may serve alternative functions depending on how much of the excipient is present in the formulation and what other ingredients are present in the formulation.

Skilled artisans possess the knowledge and skill in the art to enable them to select suitable pharmaceutically acceptable excipients in appropriate amounts for use in the invention. In addition, there are a number of resources that are available to the skilled artisan which describe pharmaceutically acceptable excipients and may be useful in selecting suitable pharmaceutically acceptable excipients. Examples include Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

The pharmaceutical compositions of the invention are prepared using techniques and methods known to those skilled in the art. Some of the methods commonly used in the art are described in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Pharmaceutical compositions may be in unit dose form containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Such a unit may contain a therapeutically effective dose of the compound of Formula (I) or salt thereof or a fraction of a therapeutically effective dose such that multiple unit dosage forms might be administered at a given time to achieve the desired therapeutically effective dose. Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Furthermore, such pharmaceutical compositions may be prepared by any of the methods well-known in the pharmacy art.

Pharmaceutical compositions may be adapted for administration by any appropriate route, for example, by oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual, or transdermal), vaginal, or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, or intradermal) routes. Such compositions may be prepared by any method known in the art of pharmacy, for example, by bringing into association the active ingredient with the excipient(s).

When adapted for oral administration, pharmaceutical compositions may be in discrete units such as tablets or capsules; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions. The compound or salt thereof of the invention or the

pharmaceutical composition of the invention may also be incorporated into a candy, a wafer, and/or tongue tape formulation for administration as a "quick-dissolve" medicine.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like Powders or granules are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing, and coloring agents can also be present.

Capsules are made by preparing a powder mixture, as described above, and filling formed gelatin or non-gelatinous sheaths Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate, solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate, or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicine when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methylcellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant, and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, and aliginate, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt, and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin, or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting a binder such as syrup, starch paste, acadia mucilage, or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to granulating, the powder mixture can be run through the tablet machine and the result is imperfectly formed slugs broken into granules. The granules can be lubricated to prevent sticking to the tablet

forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc, or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compound or salt of the present invention can also be combined with a free-flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar, or polymeric material, and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different dosages.

Oral fluids such as solutions, syrups, and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of active ingredient. Syrups can be prepared by dissolving the compound or salt thereof of the invention in a suitably flavoured aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound or salt of the invention in a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers, such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additives such as peppermint oil, natural sweeteners, saccharin, or other artificial sweeteners, and the like, can also be added.

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as, for example, by coating or embedding particulate material in polymers, wax, or the like.

In the present invention, tablets and capsules are preferred for delivery of the pharmaceutical composition.

In accordance with another aspect of the invention there is provided a process for the preparation of a pharmaceutical composition comprising mixing (or admixing) a compound of Formula (I) or salt thereof with at least one excipient.

The present invention also provides a method of treatment in a mammal, especially a human. The compounds and compositions of the invention are used to treat cellular proliferation diseases. Disease states which can be treated by the methods and compositions provided herein include, but are not limited to, cancer (further discussed below), autoimmune disease, fungal disorders, arthritis, graft rejection, inflammatory bowel disease, proliferation induced after medical procedures, including, but not limited to, surgery, angioplasty, and the like. It is appreciated that in some cases the cells may not be in a hyper or hypo proliferation state (abnormal state) and still requires treatment. For

example. during wound healing, the cells may be proliferating "normally", but proliferation enhancement may be desired. Thus, in one embodiment, the invention herein includes application to cells or individuals afflicted or impending affliction with any one of these disorders or states.

The compositions and methods provided herein are particularly deemed useful for the treatment of cancer including tumors such as prostate, breast, brain, skin, cervical carcinomas, testicular carcinomas, etc. They are particularly useful in treating metastatic or malignant tumors. More particularly, cancers that may be treated by the compositions and methods of the invention include, but are not limited to tumor types such as astrocytic, breast, cervical, colorectal, endometrial, esophageal, gastric, head and neck, hepatocellular, laryngeal, lung, oral, ovarian, prostate and thyroid carcinomas and sarcomas More specifically, these compounds can be used to treat: Cardiac: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), myxoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma and teratoma; Lung. bronchogenic carcinoma (squamous cell, undifferentiated small cell, undifferentiated large cell, adenocarcinoma), alveolar (bronchiolar) carcinoma, bronchial adenoma, sarcoma, lymphoma, chondromatous hamartoma, mesothelioma, Gastrointestinal: esophagus (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, lymphoma), stomach (carcinoma, lymphoma, leiomyosarcoma), pancreas (ductal adenocarcinoma, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, carcinoid tumors, vipoma), small bowel (adenocarcinoma, lymphoma, carcinoid tumors, Karposi's sarcoma, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurolibroma, fibroma), large bowel (adenocarcinoma, tubular adenoma, villous adenoma, hamartoma, leiomyoma); Genitourinary tract: kidney (adenocarcinoma, Wilm's tumor (nephroblastoma), lymphoma, leukemia), bladder and urethra (squamous cell carcinoma, transitional cell carcinoma, adenocarcinoma), prostate (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma, teratoma, embryonal carcinoma, teratocarcinoma, choriocarcinoma, sarcoma, interstitial cell carcinoma, fibroma, fibroadenoma, adenomatoid tumors, lipoma); Liver: hepatoma (hepatocellular carcinoma), cholangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hepatocellular adenoma, hemangioma; Biliary tract: gall bladder carcinoma, ampullary carcinoma, cholangiocarcinoma; Bone: osteogenic sarcoma (osteosarcoma), fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, malignant lymphoma (reticulum cell sarcoma), multiple myeloma, malignant giant cell tumor chordoma, osteochronfroma (osteocartilaginous exostoses), benign

chondroma, chondroblastoma, chondromyxofibroma, osteoid osteoma and giant cell tumors, Nervous system: skull (osteoma, hemangioma, granuloma, xanthoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), brain (astrocytoma, medulloblastoma, glioma, ependymoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiform, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, congenital tumors), spinal cord neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Gynecological: uterus (endometrial carcinoma), cervix (cervical carcinoma, pre-tumor cervical dysplasia), ovaries (ovarian carcinoma (serous cystadenocarcinoma, mucinous cystadenocarcinoma, unclassified carcinoma), granulosa-thecal cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors, dysgerminoma, malignant teratoma), vulva (squamous cell carcinoma, intraepithelial carcinoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (clear cell carcinoma, squamous cell carcinoma, botryoid sarcoma (embryonal rhabdomyosarcoma), fallopian tubes (carcinoma); Hematologic: blood (myeloid leukemia (acute and chronic), acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myeloproliferative diseases, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome), Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma (malignant lymphoma), Skin: malignant melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Karposi's sarcoma, moles dysplastic nevi, lipoma, angioma, dermatofibroma, keloids, psoriasis; and Adrenal glands: neuroblastoma. Thus, the term "cancerous cell" as provided herein, includes a cell afflicted by any one or related of the above identified conditions.

The instant compounds can be combined with or co-administered with other therapeutic agents, particularly agents that may enhance the activity or time of disposition of the compounds. Combination therapies according to the invention comprise the administration of at least one compound of the invention and the use of at least one other treatment method. In one embodiment, combination therapies according to the invention comprise the administration of at least one compound of the invention and surgical therapy. In one embodiment, combination therapies according to the invention comprise the administration of at least one compound of the invention and radiotherapy. In one embodiment, combination therapies according to the invention comprise the administration of at least one compound of the invention and at least one supportive care agent (e.g., at least one anti-emetic agent). In one embodiment, combination therapies according to the present invention comprise the administration of at least one compound of the invention and at least one other chemotherapeutic agent. In one particular

embodiment, the invention comprises the administration of at least one compound of the invention and at least one anti-neoplastic agent. In yet another embodiment, the invention comprises a therapeutic regimen where the EZH2 inhibitors of this disclosure are not in and of themselves active or significantly active, but when combined with another therapy, which may or may not be active as a standalone therapy, the combination provides a useful therapeutic outcome.

By the term "co-administering" and derivatives thereof as used herein refers to either simultaneous administration or any manner of separate sequential administration of an EZH2 inhibiting compound, as described herein, and a further active ingredient or ingredients, known to be useful in the treatment of cancer, including chemotherapy and radiation treatment. The term further active ingredient or ingredients, as used herein, includes any compound or therapeutic agent known to or that demonstrates advantageous properties when administered to a patient in need of treatment for cancer. Preferably, if the administration is not simultaneous, the compounds are administered in a close time proximity to each other. Furthermore, it does not matter if the compounds are administered in the same dosage form, e.g. one compound may be administered topically and another compound may be administered orally.

Typically, any anti-neoplastic agent that has activity versus a susceptible tumor being treated may be co-administered in the treatment of specified cancers in the present invention. Examples of such agents can be found in Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved. Typical anti-neoplastic agents useful in the present invention include, but are not limited to, anti-microtubule agents such as diterpenoids and vinca alkaloids; platinum coordination complexes; alkylating agents such as nitrogen mustards, oxazaphosphorines, alkylsulfonates, nitrosoureas, and triazenes; antibiotic agents such as anthracyclins, actinomycins and bleomycins; topoisomerase II inhibitors such as epipodophyllotoxins; antimetabolites such as purine and pyrimidine analogues and anti-folate compounds; topoisomerase I inhibitors such as camptothecins; hormones and hormonal analogues; DNA methyltransferase inhibitors such as azacitidine and decitabine; signal transduction pathway inhibitors; non-receptor tyrosine kinase

angiogenesis inhibitors; immunotherapeutic agents: proapoptotic agents; and cell cycle signaling inhibitors.

Typically, any chemotherapeutic agent that has activity against a susceptible neoplasm being treated may be utilized in combination with the compounds the invention, provided that the particular agent is clinically compatible with therapy employing a compound of the invention. Typical anti-neoplastic agents useful in the present invention include, but are not limited to: alkylating agents, anti-metabolites, antitumor antibiotics, antimitotic agents, nucleoside analogues, topoisomerase I and II inhibitors, hormones and hormonal analogues; retinoids, histone deacetylase inhibitors; signal transduction pathway inhibitors including inhibitors of cell growth or growth factor function, angiogenesis inhibitors, and serine/threonine or other kinase inhibitors; cyclin dependent kinase inhibitors; antisense therapies and immunotherapeutic agents, including monoclonals, vaccines or other biological agents

Nucleoside analogues are those compounds which are converted to deoxynucleotide triphosphates and incorporated into replicating DNA in place of cytosine. DNA methyltransferases become covalently bound to the modified bases resulting in an inactive enzyme and reduced DNA methylation. Examples of nucleoside analogues include azacitidine and decitabine which are used for the treatment of myelodysplastic disorder. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors include vorinostat, for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. HDACs modify chromatin through the deacetylation of histones. In addition, they have a variety of substrates including numerous transcription factors and signaling molecules. Other HDAC inhibitors are in development.

Signal transduction pathway inhibitors are those inhibitors which block or inhibit a chemical process which evokes an intracellular change. As used herein this change is cell proliferation or differentiation or survival. Signal transduction pathway inhibitors useful in the present invention include, but are not limited to, inhibitors of receptor tyrosine kinases, non-receptor tyrosine kinases, SH2/SH3 domain blockers, serine/threonine kinases, phosphatidyl inositol-3-OH kinases, myoinositol signaling, and Ras oncogenes. Signal transduction pathway inhibitors may be employed in combination with the compounds of the invention in the compositions and methods described above.

Receptor kinase angiogenesis inhibitors may also find use in the present invention. Inhibitors of angiogenesis related to VEGFR and TIE-2 are discussed above in regard to signal transduction inhibitors (both are receptor tyrosine kinases). Other inhibitors may be

used in combination with the compounds of the invention. For example, anti-VEGF antibodies, which do not recognize VEGFR (the receptor tyrosine kinase), but bind to the ligand; small molecule inhibitors of integrin ($alpha_v beta_3$) that inhibit angiogenesis; endostatin and angiostatin (non-RTK) may also prove useful in combination with the compounds of the invention. One example of a VEGFR antibody is bevacizumab (AVASTIN®).

Several inhibitors of growth factor receptors are under development and include ligand antagonists, antibodies, tyrosine kinase inhibitors, anti-sense oligonucleotides and aptamers. Any of these growth factor receptor inhibitors may be employed in combination with the compounds of the invention in any of the compositions and methods/uses described herein. Trastuzumab (Herceptin®) is an example of an anti-erbB2 antibody inhibitor of growth factor function. One example of an anti-erbB1 antibody inhibitor of growth factor function is cetuximab (Erbitux™, C225). Bevacizumab (Avastin®) is an example of a monoclonal antibody directed against VEGFR. Examples of small molecule inhibitors of epidermal growth factor receptors include but are not limited to lapatinib (Tykerb®) and erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesylate (GLEEVEC®) is one example of a PDGFR inhibitor. Examples of VEGFR inhibitors include pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib and sorafenib.

Anti-microtubule or anti-mitotic agents are phase specific agents active against the microtubules of tumor cells during M or the mitosis phase of the cell cycle. Examples of anti-microtubule agents include, but are not limited to, diterpenoids and vinca alkaloids.

Diterpenoids, which are derived from natural sources, are phase specific anti-cancer agents that operate at the G_2/M phases of the cell cycle. It is believed that the diterpenoids stabilize the β-tubulin subunit of the microtubules, by binding with this protein. Disassembly of the protein appears then to be inhibited with mitosis being arrested and cell death following. Examples of diterpenoids include, but are not limited to, paclitaxel and its analog docetaxel.

Paclitaxel, 5β,20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-benzoyl-3-phenylisoserine; is a natural diterpene product isolated from the Pacific yew tree *Taxus brevifolia* and is commercially available as an injectable solution TAXOL®. It is a member of the taxane family of terpenes. It was first isolated in 1971 by Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971),

who characterized its structure by chemical and X-ray crystallographic methods. One mechanism for its activity relates to paclitaxel's capacity to bind tubulin, thereby inhibiting cancer cell growth. Schiff et al., Proc. Natl. Acad, Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981) For a review of synthesis and anticancer activity of some paclitaxel derivatives see: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel has been approved for clinical use in the treatment of refractory ovarian cancer in the United States (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) and for the treatment of breast cancer (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). It is a potential candidate for treatment of neoplasms in the skin (Einzig et. al., Proc Am. Soc Clin. Oncol., 20.46) and head and neck carcinomas (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20.56, 1990). The compound also shows potential for the treatment of polycystic kidney disease (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), lung cancer and malaria. Treatment of patients with paclitaxel results in bone marrow suppression (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) related to the duration of dosing above a threshold concentration (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995)

Docetaxel, (2*R*,3*S*)- *N*-carboxy-3-phenylisoserine *N*-*tert*-butyl ester, 13-ester with 5β-20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate, trihydrate; is commercially available as an injectable solution as TAXOTERE®. Docetaxel is indicated for the treatment of breast cancer. Docetaxel is a semisynthetic derivative of paclitaxel *q.v.*, prepared using a natural precursor, 10-deacetyl-baccatin III, extracted from the needle of the European Yew tree The dose limiting toxicity of docetaxel is neutropenia.

Vinca alkaloids are phase specific anti-neoplastic agents derived from the periwinkle plant. Vinca alkaloids act at the M phase (mitosis) of the cell cycle by binding specifically to tubulin. Consequently, the bound tubulin molecule is unable to polymerize into microtubules. Mitosis is believed to be arrested in metaphase with cell death

following. Examples of vinca alkaloids include, but are not limited to, vinblastine, vincristine, and vinorelbine.

Vinblastine, vincaleukoblastine sulfate, is commercially available as VELBAN® as an injectable solution. Although, it has possible indication as a second line therapy of various solid tumors, it is primarily indicated in the treatment of testicular cancer and various lymphomas including Hodgkin's Disease, and lymphocytic and histiocytic lymphomas Myelosuppression is the dose limiting side effect of vinblastine.

Vincristine, vincaleukoblastine, 22-oxo-, sulfate, is commercially available as ONCOVIN® as an injectable solution. Vincristine is indicated for the treatment of acute leukemias and has also found use in treatment regimens for Hodgkin's and non-Hodgkin's malignant lymphomas. Alopecia and neurologic effects are the most common side effect of vincristine and to a lesser extent myelosupression and gastrointestinal mucositis effects occur.

Vinorelbine, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-C'-norvincaleukoblastine [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:2)(salt)], commercially available as an injectable solution of vinorelbine tartrate (NAVELBINE®), is a semisynthetic vinca alkaloid. Vinorelbine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents, such as cisplatin, in the treatment of various solid tumors, particularly non-small cell lung, advanced breast, and hormone refractory prostate cancers. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of vinorelbine.

Platinum coordination complexes are non-phase specific anti-cancer agents, which are interactive with DNA. The platinum complexes enter tumor cells, undergo aquation and form intra- and interstrand crosslinks with DNA causing adverse biological effects to the tumor. Examples of platinum coordination complexes include, but are not limited to, cisplatin and carboplatin.

Cisplatin, cis-diamminedichloroplatinum, is commercially available as PLATINOL® as an injectable solution. Cisplatin is primarily indicated in the treatment of metastatic testicular and ovarian cancer and advanced bladder cancer The primary dose limiting side effects of cisplatin are nephrotoxicity, which may be controlled by hydration and diuresis, and ototoxicity.

Carboplatin, platinum, diammine [1,1-cyclobutane-dicarboxylate(2-)-O,O'], is commercially available as PARAPLATIN® as an injectable solution. Carboplatin is

primarily indicated in the first and second line treatment of advanced ovarian carcinoma. Bone marrow suppression is the dose limiting toxicity of carboplatin.

Alkylating agents are non-phase anti-cancer specific agents and strong electrophiles. Typically, alkylating agents form covalent linkages, by alkylation, to DNA through nucleophilic moieties of the DNA molecule such as phosphate, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, and imidazole groups. Such alkylation disrupts nucleic acid function leading to cell death. Examples of alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustards such as cyclophosphamide, melphalan, and chlorambucil; alkyl sulfonates such as busulfan; nitrosoureas such as carmustine; and triazenes such as dacarbazine

Cyclophosphamide, 2-[bis(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide monohydrate, is commercially available as an injectable solution or tablets as CYTOXAN®. Cyclophosphamide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents, in the treatment of malignant lymphomas, multiple myeloma, and leukemias. Alopecia, nausea, vomiting and leukopenia are the most common dose limiting side effects of cyclophosphamide.

Melphalan, 4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenylalanine, is commercially available as an injectable solution or tablets as ALKERAN®. Melphalan is indicated for the palliative treatment of multiple myeloma and non-resectable epithelial carcinoma of the ovary. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effect of melphalan.

Chlorambucil, 4-[bis(2-chloroethyl)amino]benzenebutanoic acid, is commercially available as LEUKERAN® tablets. Chlorambucil is indicated for the palliative treatment of chronic lymphatic leukemia, and malignant lymphomas such as lymphosarcoma, giant follicular lymphoma, and Hodgkin's disease. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effect of chlorambucil.

Busulfan, 1,4-butanediol dimethanesulfonate, is commercially available as MYLERAN® TABLETS. Busulfan is indicated for the palliative treatment of chronic myelogenous leukemia. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effects of busulfan.

Carmustine, 1,3-[bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, is commercially available as single vials of lyophilized material as BiCNU®. Carmustine is indicated for the palliative

treatment as a single agent or in combination with other agents for brain tumors, multiple myeloma, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphomas. Delayed myelosuppression is the most common dose limiting side effects of carmustine.

Dacarbazine, 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide, is commercially available as single vials of material as DTIC-Dome®. Dacarbazine is indicated for the treatment of metastatic malignant melanoma and in combination with other agents for the second line treatment of Hodgkin's Disease. Nausea, vomiting, and anorexia are the most common dose limiting side effects of dacarbazine.

Antibiotic anti-neoplastics are non-phase specific agents, which bind or intercalate with DNA. Typically, such action results in stable DNA complexes or strand breakage, which disrupts ordinary function of the nucleic acids leading to cell death. Examples of antibiotic anti-neoplastic agents include, but are not limited to, actinomycins such as dactinomycin, anthrocyclins such as daunorubicin and doxorubicin; and bleomycins.

Dactinomycin, also known as Actinomycin D, is commercially available in injectable form as COSMEGEN®. Dactinomycin is indicated for the treatment of Wilm's tumor and rhabdomyosarcoma. Nausea, vomiting, and anorexia are the most common dose limiting side effects of dactinomycin.

Daunorubicin, (8S-cis-)-8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthacenedione hydrochloride, is commercially available as a liposomal injectable form as DAUNOXOME® or as an injectable as CERUBIDINE®. Daunorubicin is indicated for remission induction in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia and advanced HIV associated Kaposi's sarcoma. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of daunorubicin.

Doxorubicin, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthacenedione hydrochloride, is commercially available as an injectable form as RUBEX® or ADRIAMYCIN RDF® Doxorubicin is primarily indicated for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia, but is also a useful component in the treatment of some solid tumors and lymphomas. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of doxorubicin.

Bleomycin, a mixture of cytotoxic glycopeptide antibiotics isolated from a strain of *Streptomyces verticillus*, is commercially available as BLENOXANE®. Bleomycin is indicated as a palliative treatment, as a single agent or in combination with other agents, of squamous cell carcinoma, lymphomas, and testicular carcinomas. Pulmonary and cutaneous toxicities are the most common dose limiting side effects of bleomycin.

Topoisomerase II inhibitors include, but are not limited to, epipodophyllotoxins.

Epipodophyllotoxins are phase specific anti-neoplastic agents derived from the mandrake plant. Epipodophyllotoxins typically affect cells in the S and G_2 phases of the cell cycle by forming a ternary complex with topoisomerase II and DNA causing DNA strand breaks. The strand breaks accumulate and cell death follows. Examples of epipodophyllotoxins include, but are not limited to, etoposide and teniposide.

Etoposide, 4'-demethyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-ethylidene-β-D-glucopyranoside], is commercially available as an injectable solution or capsules as VePESID® and is commonly known as VP-16. Etoposide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of testicular and non-small cell lung cancers. Myelosuppression is the most common side effect of etoposide The incidence of leukopenialeukopenia tends to be more severe than thrombocytopenia.

Teniposide, 4'-demethyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-thenylidene-β-D-glucopyranoside], is commercially available as an injectable solution as VUMON® and is commonly known as VM-26. Teniposide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia in children. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of teniposide. Teniposide can induce both leukopenialeukopenia and thrombocytopenia.

Antimetabolite neoplastic agents are phase specific anti-neoplastic agents that act at S phase (DNA synthesis) of the cell cycle by inhibiting DNA synthesis or by inhibiting purine or pyrimidine base synthesis and thereby limiting DNA synthesis. Consequently, S phase does not proceed and cell death follows. Examples of antimetabolite anti-neoplastic agents include, but are not limited to, fluorouracil, methotrexate, cytarabine, mecaptopurine, thioguanine, and gemcitabine.

5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4- (1H,3H) pyrimidinedione, is commercially available as fluorouracil. Administration of 5-fluorouracil leads to inhibition of thymidylate synthesis and is also incorporated into both RNA and DNA. The result typically is cell

death. 5-fluorouracil is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of carcinomas of the breast, colon, rectum, stomach and pancreas. Myelosuppression and mucositis are dose limiting side effects of 5-fluorouracil. Other fluoropyrimidine analogs include 5-fluoro deoxyuridine (floxuridine) and 5-fluorodeoxyuridine monophosphate.

Cytarabine, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (1*H*)-pyrimidinone, is commercially available as CYTOSAR-U® and is commonly known as Ara-C. It is believed that cytarabine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA chain elongation by terminal incorporation of cytarabine into the growing DNA chain. Cytarabine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Other cytidine analogs include 5-azacytidine and 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine). Cytarabine induces leukopenialeukopenia, thrombocytopenia, and mucositis.

Mercaptopurine, 1,7-dihydro-6H-purine-6-thione monohydrate, is commercially available as PURINETHOL®. Mercaptopurine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA synthesis by an as of yet unspecified mechanism. Mercaptopurine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Myelosuppression and gastrointestinal mucositis are expected side effects of mercaptopurine at high doses. A useful mercaptopurine analog is azathioprine.

Thioguanine, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purine-6-thione, is commercially available as TABLOID®. Thioguanine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA synthesis by an as of yet unspecified mechanism. Thioguanine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Myelosuppression, including leukopenialeukopenia, thrombocytopenia, and anemia, is the most common dose limiting side effect of thioguanine administration. However, gastrointestinal side effects occur and can be dose limiting. Other purine analogs include pentostatin, erythrohydroxynonyladenine, fludarabine phosphate, and cladribine.

Gemcitabine, 2'-deoxy-2', 2'-dilluorocytidine monohydrochloride (β-isomer), is commercially available as GEMZAR®. Gemcitabine exhibits cell phase specificity at S-phase and by blocking progression of cells through the G1/S boundary. Gemcitabine is

indicated in combination with cisplatin in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer and alone in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Myelosuppression, including leukopenialeukopenia, thrombocytopenia, and anemia, is the most common dose limiting side effect of gemcitabine administration.

Methotrexate, *N*-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinyl)methyl]methylamino]benzoyl]-L-glutamic acid, is commercially available as methotrexate sodium. Methotrexate exhibits cell phase effects specifically at S-phase by inhibiting DNA synthesis, repair and/or replication through the inhibition of dyhydrofolic acid reductase which is required for synthesis of purine nucleotides and thymidylate. Methotrexate is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of choriocarcinoma, meningeal leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and carcinomas of the breast, head, neck, ovary and bladder. Myelosuppression (leukopenia, thrombocytopenia, and anemia) and mucositis are expected side effect of methotrexate administration.

Camptothecins, including, camptothecin and camptothecin derivatives are available or under development as Topoisomerase I inhibitors. Camptothecins cytotoxic activity is believed to be related to its Topoisomerase I inhibitory activity. Examples of camptothecins include, but are not limited to irinotecan, topotecan, and the various optical forms of 7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20-camptothecin described below.

Irinotecan HCl, (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione hydrochloride, is commercially available as the injectable solution CAMPTOSAR®.

Irinotecan is a derivative of camptothecin which binds, along with its active metabolite SN-38, to the topoisomerase I – DNA complex. It is believed that cytotoxicity occurs as a result of irreparable double strand breaks caused by interaction of the topoisomerase I : DNA : irintecan or SN-38 ternary complex with replication enzymes. Irinotecan is indicated for treatment of metastatic cancer of the colon or rectum The dose limiting side effects of irinotecan HCl are myelosuppression, including neutropenia, and GI effects, including diarrhea.

Topotecan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14-(4H,12H)-dione monohydrochloride, is commercially available as the injectable solution HYCAMTIN®. Topotecan is a

derivative of camptothecin which binds to the topoisomerase I – DNA complex and prevents religation of singles strand breaks caused by Topoisomerase I in response to torsional strain of the DNA molecule. Topotecan is indicated for second line treatment of metastatic carcinoma of the ovary and small cell lung cancer. The dose limiting side effect of topotecan HCl is myelosuppression, primarily neutropenia.

Pharmaceutical compositions may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Such a unit may contain, for example, 0.5 mg to 1 g, preferably 1 mg to 700 mg, more preferably 5 mg to 100 mg of a compound of the Formula (I), depending on the condition being treated, the route of administration and the age, weight and condition of the patient, or pharmaceutical compositions may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Preferred unit dosage compositions are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Furthermore, such pharmaceutical compositions may be prepared by any of the methods well known in the pharmacy art.

Pharmaceutical compositions may be adapted for administration by any appropriate route, for example by the oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual or transdermal), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous or intradermal) route. Such compositions may be prepared by any method known in the art of pharmacy, for example by bringing into association a compound of formal (I) with the carrier(s) or excipient(s).

Pharmaceutical compositions adapted for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.

Capsules are made by preparing a powder mixture, as described above, and filling formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders

include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an aliginate, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compounds of the present invention can also be combined with a free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different unit dosages.

Oral fluids such as solution, syrups and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of a compound of Formula (I). Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy ethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additive such as peppermint oil or natural sweeteners or saccharin or other artificial sweeteners, and the like can also be added.

Where appropriate, dosage unit pharmaceutical compositions for oral administration can be microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for example by coating or embedding particulate material in polymers, wax or the like

Pharmaceutical compositions adapted for rectal administration may be presented as suppositories or as enemas.

Pharmaceutical compositions adapted for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations.

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the composition isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The pharmaceutical compositions may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the pharmaceutical compositions may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents

A therapeutically effective amount of a compound of the present invention will depend upon a number of factors including, for example, the age and weight of the intended recipient, the precise condition requiring treatment and its severity, the nature of the formulation, and the route of administration, and will ultimately be at the discretion of the attendant prescribing the medication. However, an effective amount of a compound of Formula (I) for the treatment of anemia will generally be in the range of 0.001 to 100 mg/kg body weight of recipient per day, suitably in the range of .01 to 10 mg/kg body weight per day. For a 70 kg adult mammal, the actual amount per day would suitably be from 7 to 700 mg and this amount may be given in a single dose per day or in a number (such as two, three, four, five or six) of sub-doses per day such that the total daily dose is the same. An effective amount of a salt or solvate, etc., may be determined as a proportion of the effective amount of the compound of Formula (I) *per se*. It is envisaged that similar dosages would be appropriate for treatment of the other conditions referred to above.

DEFINITIONS

Terms are used within their accepted meanings. The following definitions are meant to clarify, but not limit, the terms defined.

As used herein, the term "alkyl" represents a saturated, straight or branched hydrocarbon moiety having the specified number of carbon atoms. The term "(C_1-C_6)alkyl" refers to an alkyl moiety containing from 1 to 6 carbon atoms. Exemplary alkyls include, but are not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl, pentyl, and hexyl.

When the term "alkyl" is used in combination with other substituent groups, such as "halo(C_1-C_4)alkyl", "hydroxy(C_1-C_4)alkyl" or "aryl(C_1-C_4)alkyl-", the term "alkyl" is intended to encompass a divalent straight or branched-chain hydrocarbon radical, wherein the point of attachment is through the alkyl moiety. The term "halo(C_1-C_4)alkyl" is intended to mean a radical having one or more halogen atoms, which may be the same or different, at one or more carbon atoms of an alkyl moiety containing from 1 to 4 carbon atoms, which is a straight or branched-chain carbon radical. Examples of "halo(C_1-C_4)alkyl" groups useful in the present invention include, but are not limited to, $-CF_3$ (trifluoromethyl), $-CCl_3$ (trichloromethyl), 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and hexafluoroisopropyl. Examples of "aryl(C_1-C_4)alkyl-" groups useful in the present invention include, but are not limited to, benzyl (phenylmethyl), 1-methylbenzyl (1-phenylethyl), 1,1-dimethylbenzyl (1-phenylisopropyl), and phenethyl (2-phenylethyl). Examples of "hydroxy(C_1-C_4)alkyl" groups useful in the present invention include, but are not limited to, hydroxymethyl, hydroxyethyl, and hydroxyisopropyl.

When the term "alkenyl" (or "alkenylene") is used it refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and at least 1 and up to 5 carbon-carbon double bonds. Examples include ethenyl (or ethenylene) and propenyl (or propenylene).

"Alkoxy" refers to a group containing an alkyl radical, defined hereinabove, attached through an oxygen linking atom. The term "(C_1-C_4)alkoxy" refers to a straight- or branched-chain hydrocarbon radical having at least 1 and up to 4 carbon atoms attached through an oxygen linking atom. Exemplary "(C_1-C_4)alkoxy" groups useful in the present invention include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, isobutoxy, and *t*-butoxy.

When "cycloalkyl" is used it refers to a non-aromatic, saturated, cyclic hydrocarbon ring containing the specified number of carbon atoms. So, for example, the term "(C_3-C_8)cycloalkyl" refers to a non-aromatic cyclic hydrocarbon ring having from three to eight carbon atoms. Exemplary "(C_3-C_8)cycloalkyl" groups useful in the present invention include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

As used herein, the term "cycloalkyloxy-" refers to a group containing a cycloalkyl radical, defined hereinabove, attached through an oxygen linking atom. Exemplary "(C_3-C_8)cycloalkyloxy-" groups useful in the present invention include cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, and cyclooctyloxy.

As used herein, the term "bicycloalkyl" refers to a saturated, bridged, fused, or spiro, bicyclic hydrocarbon ring system containing the specified number of carbon atoms. Exemplary "(C_6-C_{10})bicycloalkyl" groups include, but are not limited to bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.1.1]heptyl, bicyclo[3.2.1]octyl, bicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[3.2.2]nonyl, bicyclo[3.3.1]nonyl, bicyclo[3.3.2]decyl, bicyclo[4.3.1]decyl, bicyclo[2.2.0]hexyl, bicyclo[3.1.0]hexyl, bicyclo[3.2.0]heptyl, bicyclo[4.1.0]heptyl, octahydropentalenyl, bicyclo[4.2.0]octyl, decahydronaphthalenyl, spiro[3.3]heptyl, spiro[2.4]heptyl, spiro[3.4]octyl, spiro[2.5]octyl, spiro[4.4]nonyl, spiro[3.5]nonyl, and spiro[4.5]decyl.

The terms "halogen" and "halo" represent chloro, fluoro, bromo, or iodo substituents. "Hydroxy" or "hydroxyl" is intended to mean the radical -OH.

"Heterocycloalkyl" represents a group or moiety comprising a non-aromatic, monovalent monocyclic or bicyclic radical, which is saturated or partially unsaturated, containing 3 to 12 ring atoms, which includes 1 to 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, including N-oxides, sulfur oxides, and dioxides Illustrative examples of heterocycloalkyls useful in the present invention include, but are not limited to, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,4-dithianyl, hexahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, octahydro-1*H*-indolyl, hexahydro-1*H*-indolyl, octahydro-1*H*-isoindolyl, hexahydro-1*H*-isoindolyl, decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, octahydroquinolinyl, octahydroisoquinolinyl,

azaspiro[4.5]decanyl, azaspiro[4.5]decenyl, azaspiro[5.5]undecanyl, azaspiro[5.5]undecenyl, azabicylo[3.2.1]octyl, azabicylo[3.3.1]nonyl, azabicylo[4.3.0]nonyl, oxabicylo[2.2.1]heptyl. 1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyranyl, and 1,5,9-triazacyclododecyl.

As used herein, "5- or 6-membered heterocycloalkyl" represents a group or moiety comprising a non aromatic, monovalent monocyclic radical, which is saturated or partially unsaturated, containing 5 or 6 ring atoms, which includes one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur, and nitrogen. Illustrative examples of 5- or 6-membered heterocycloalkyl groups useful in the present invention include, but are not limited to pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,4-oxathiolanyl, 1,4-oxathianyl, and 1,4-dithianyl.

As used herein, the term "heterocycloalkyloxy-" refers to a group containing a heterocycloalkyl radical, defined hereinabove, attached through an oxygen linking atom. Illustrative examples of heterocycloalkyloxy groups useful in the present invention include, but are not limited to, aziridinyloxy, azetidinyloxy, pyrrolidinyloxy, pyrazolidinyloxy, pyrazolinyloxy, imidazolidinyloxy, imidazolinyloxy, oxazolinyloxy, thiazolinyloxy, tetrahydrofuranyloxy, dihydrofuranyloxy, 1,3-dioxolanyloxy, piperidinyloxy, piperazinyloxy, morpholinyloxy, thiomorpholinyloxy, tetrahydropyranyloxy, dihydropyranyloxy, 1,3-dioxanyloxy, 1,4-dioxanyloxy, 1,3-oxathiolanyloxy, 1,3-oxathianyloxy, 1,3-dithianyloxy, hexahydro-1*H*-1,4-diazepinyloxy, azabicylo[3.2.1]octyloxy, azabicylo[3.3.1]nonyloxy, azabicylo[4.3.0]nonyloxy, oxabicylo[2.2.1]heptyloxy, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyranyloxy, and 1,5,9-triazacyclododecyloxy.

The term "aryl" refers to a monocyclic or fused bicyclic groups having 6 to 14 carbon atoms and having at least one aromatic ring that complies with Hückel's Rule. Examples of aryl radicals include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, indenyl, azulenyl, fluorenyl, anthracenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, phenanthridinyl and the like. Unless otherwise indicated, the term "aryl" also includes each possible positional isomer of an aromatic hydrocarbon radical, such as in 1-naphthyl, 2-naphthyl, 5-tetrahydronaphthyl, 6-tetrahydronaphthyl, 1-phenanthridinyl,

2-phenanthridinyl, 3-phenanthridinyl, 4-phenanthridinyl, 7-phenanthridinyl, 8-phenanthridinyl, 9-phenanthridinyl and 10-phenanthridinyl.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic ring system containing carbon(s) and at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, including N-oxides. Heteroaryl may be monocyclic or polycyclic, substituted or unsubstituted. A monocyclic heteroaryl group may have 1 to 4 heteroatoms in the ring, while a polycyclic heteroaryl may contain 1 to 8 heteroatoms. Bicyclic heteroaryl rings may contain from 8 to 10 member atoms. Monocyclic heteroaryl rings may contain from 5 to 6 member atoms (carbons and heteroatoms). Exemplary 5- or 6-membered heteroaryls include, but are not limited to, furanyl, thiophenyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and triazinyl. Other exemplary heteroaryl groups include, but are not limited to benzofuranyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxolyl, dihydrobenzodioxinyl, benzothienyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, dihydrobenzimidazolyl, benzoxazolyl, dihydrobenzoxazolyl, benzthiazolyl, benzoisothiazolyl, dihydrobenzoisothiazolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, imidazopyridinyl, imidazopyrimidinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl, benzoxadiazolyl, benzthiadiazolyl, benzotriazolyl, triazolopyridinyl, purinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, 1,5-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, and pteridinyl.

As used herein, the term "cyano" refers to the group -CN.

As used herein, the term "optionally" means that the subsequently described event(s) may or may not occur, and includes both event(s) that occur and event(s) that do not occur.

As used herein, unless otherwise defined, the phrase "optionally substituted" or variations thereof denote an optional substitution, including multiple degrees of substitution, with one or more substituent group. The phrase should not be interpreted as duplicative of the substitutions herein described and depicted.

As used herein, the term "treatment" refers to alleviating the specified condition, eliminating or reducing one or more symptoms of the condition, slowing or eliminating

the progression of the condition, and preventing or delaying the reoccurrence of the condition in a previously afflicted or diagnosed patient or subject.

As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal, or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician

The term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function. For use in therapy, therapeutically effective amounts of a compound of Formula (I), as well as salts thereof, may be administered as the raw chemical. Additionally, the active ingredient may be presented as a pharmaceutical composition.

Compound Preparation

Abbreviations

Ac_2O	acetic anhydride
AcOH	acetic acid
Boc_2O	di-*tert*-butyl dicarbonate
$CHCl_3$	chloroform
CH_3CN	acetonitrile
Cs_2CO_3	cesium carbonate
CuBr	copper (I) bromide
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DIPEA	diisopropylethylamine
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
EDC	*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide hydrochloride
ES	electrospray
Et_2O	diethyl ether

EtOH	ethanol
h	hour(s)
H_2	hydrogen gas
HBr	hydrobromic acid
HCl	hydrochloric acid
H_2O	water
H_2SO_4	sulfuric acid
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high-performance liquid chromatography
I_2	iodine
$In(OTf)_3$	indium (III) trifluoromethanesulfonate
KOEt	potassium ethoxide
LCMS	liquid chromatography mass spectrometry
$LiClO_4$	lithium perchlorate
LiOH	lithium hydroxide
Me_3OBF_4	trimethyloxonium tetrafluoroborate
MeOH	methanol
$MgCl_2$	magnesium chloride
$MgSO_4$	magnesium sulfate
min	minute(s)
MS	mass spectrometry
$NaBH_4$	sodium borohydride
$NaBH_3CN$	sodium cyanoborohydride
$NaBH(OAc)_3$	sodium triacetoxyborohydride
NaCl	sodium chloride
Na_2CO_3	sodium carbonate
NaH	sodium hydride
$NaHCO_3$	sodium bicarbonate
NaOAc	sodium acetate
NaOH	sodium hydroxide
NaOMe	sodium methoxide
Na_2SO_4	sodium sulphate

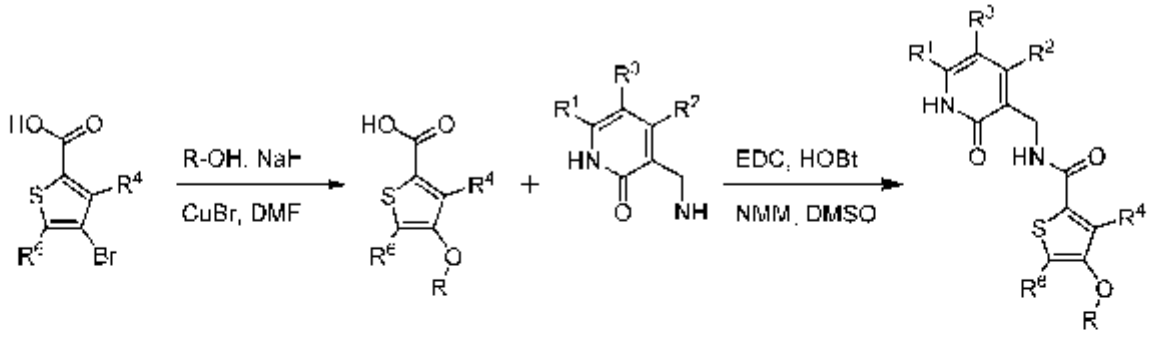
$Na_2S_2O_3$	sodium thiosulfate
NBS	*N*-bromosuccinimide
NCS	*N*-chlorosuccinimide
NH_3	ammonia
NH_4Cl	ammonium chloride
NH_4OAc	ammonium acetate
NH_4OH	ammonium hydroxide
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMM	*N*-methylmorpholine
PCl_5	phosphorous pentachloride
Pd/C	palladium on carbon
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
$POCl_3$	phosphoryl chloride
PtO_2	platinum oxide
RT	room temperature
$SOCl_2$	thionyl chloride
TBME	*tert*-butyl methyl ether
t-BuOH	*tert*-butanol
t-BuOK	potassium *tert*-butoxide
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
$Ti(OCH(CH_3)_2)_4$	titanium(IV) isopropoxide
TFA	trifluoroacetic acid
Xantphos	(9,9-dimethyl-9*H*-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine)
$Zn(OTf)_2$	zinc trifluoromethanesulfonate

Generic synthesis schemes

The compounds of this invention may be made by a variety of methods, including well-known standard synthetic methods. Illustrative general synthetic methods are set out below and then specific compounds of the invention are prepared in the working examples. The skilled artisan will appreciate that if a substituent described herein is not compatible with the synthetic methods described herein, the substituent may be protected with a suitable protecting group that is stable to the reaction conditions. The protecting group may be removed at a suitable point in the reaction sequence to provide a desired intermediate or target compound. In all of the schemes described below, protecting groups for sensitive or reactive groups are employed where necessary in accordance with general principles of synthetic chemistry. Protecting groups are manipulated according to standard methods of organic synthesis (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporated by reference with regard to protecting groups). These groups are removed at a convenient stage of the compound synthesis using methods that are readily apparent to those skilled in the art. The selection of processes as well as the reaction conditions and order of their execution shall be consistent with the preparation of compounds of the present invention. Starting materials are commercially available or are made from commercially available starting materials using methods known to those skilled in the art.

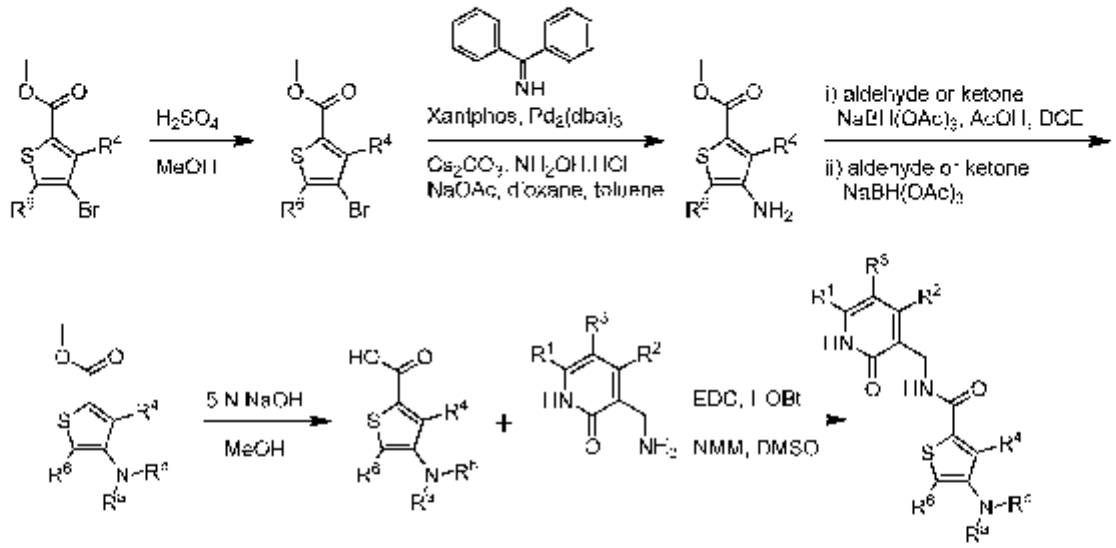
The compounds of Formula (I) can be prepared according to Scheme 1 or analogous methods. An appropriately substituted alcohol is coupled to an appropriately substituted 4-bromo-thiophene-2-carboxylic acid (or its regiosomer) via a copper mediated reaction to produce an alkoxy-substituted thiophene. Coupling of the carboxylic acid with an appropriately substituted amine affords compounds of Formula (I).

Scheme 1: Synthesis of Compounds of Formula (I).



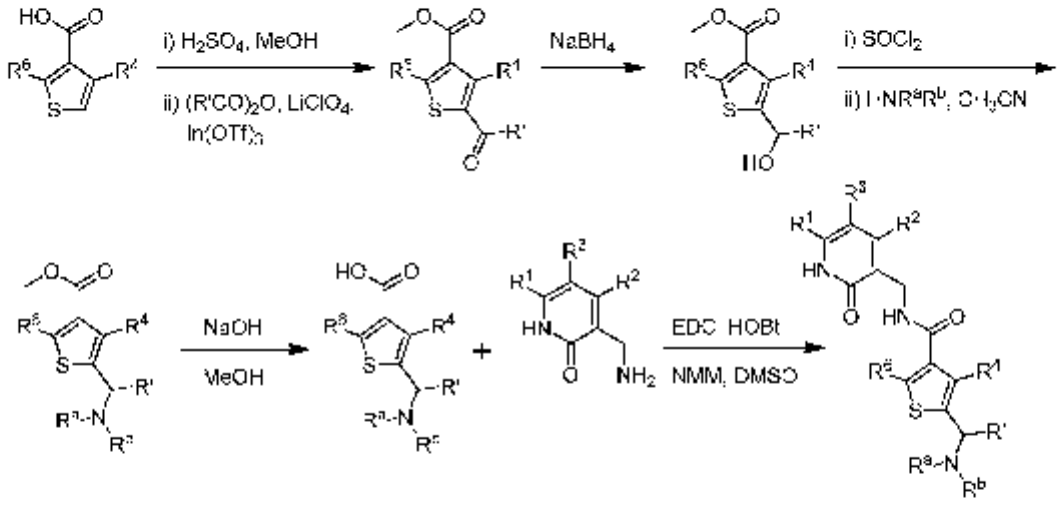
The compounds of Formula (I) can also be prepared according to Scheme 2 or analogous methods. Esterification of an appropriately substituted 4-bromo-thiophene-2-carboxylic acid (or its regiosomer) provides the corresponding ester. A palladium-mediated coupling reaction with benzophenone imine affords the aminothiophene. Successive reductive alkylations of the amino group with appropriately substituted aldehydes or ketones furnishes the substituted amines. Saponification of the ester, followed by coupling of the resultant carboxylic acid with an appropriately substituted amine affords compounds of Formula (I).

Scheme 2: Synthesis of Compounds of Formula (I).



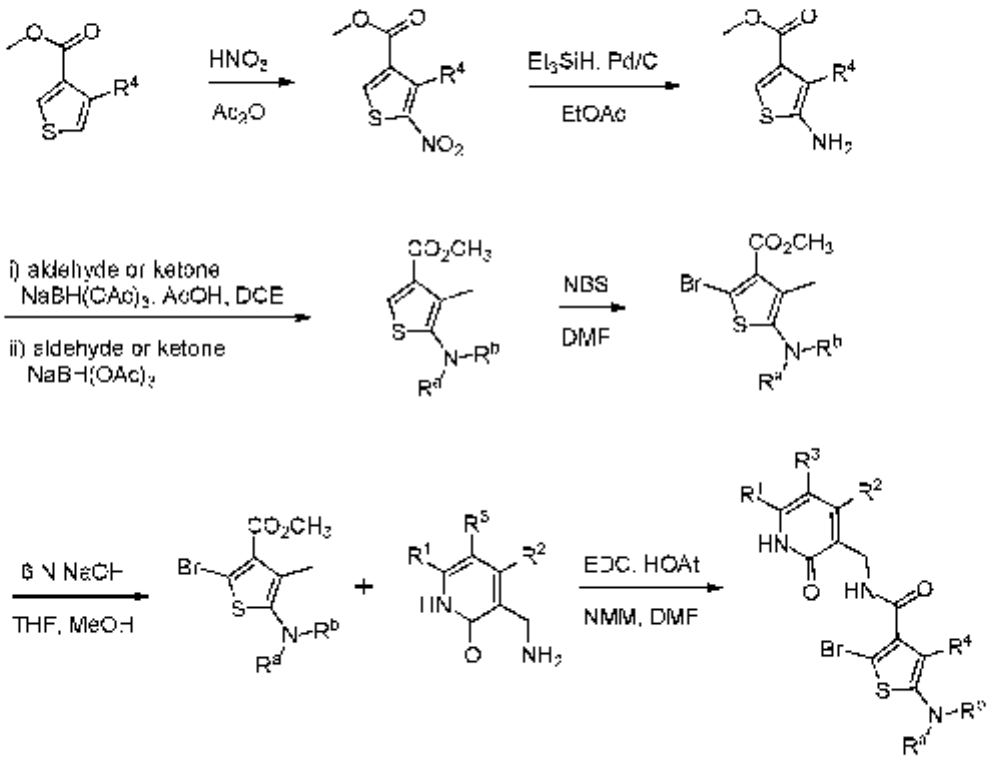
The compounds of Formula (I) can also be prepared according to Scheme 3 or analogous methods. Esterification of an appropriately substituted thiophene-3-carboxylic acid (or its regiosomer) provides the corresponding ester. An indium-mediated acylation reaction with an appropriately substituted anyhydride (or acylchloride) affords the 5-acylthiophene. Reduction of the ketone, followed by conversion of the alcohol to the corresponding chloride with thionylchloride and subsequent displacement with appropriately substituted amines (or alcohols) furnishes the substituted derivatives. Saponification of the ester, followed by coupling of the resultant carboxylic acid with an appropriately substituted amine affords compounds of Formula (I).

Scheme 3: Synthesis of Compounds of Formula (I).



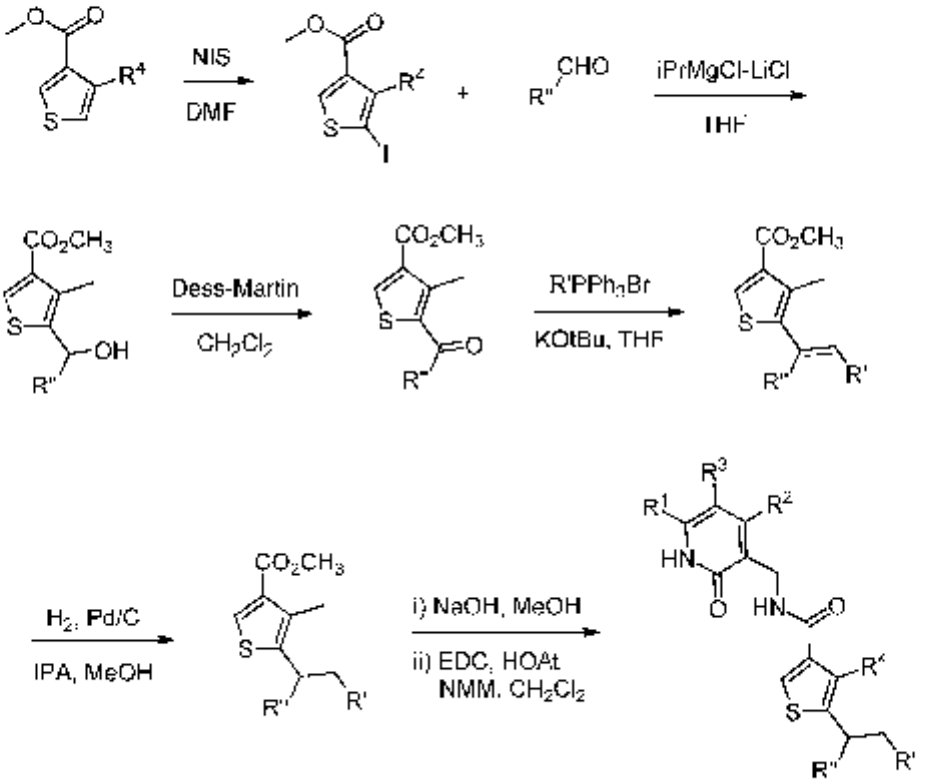
The compounds of Formula (I) can also be prepared according to Scheme 4 or analogous methods. Nitration of an appropriately substituted 4-thiophene-3-carboxylate, followed by reduction of the nitro group provides the corresponding aminothiophenes. Successive reductive alkylations of the amino group with appropriately substituted aldehydes or ketones furnish the substituted amines. Bromination on the thiophene ring affords the corresponding bromothiophenes. Saponification of the ester, followed by coupling of the resultant carboxylic acid with an appropriately substituted amine affords compounds of Formula (I).

Scheme 4: Synthesis of Compounds of Formula (I).



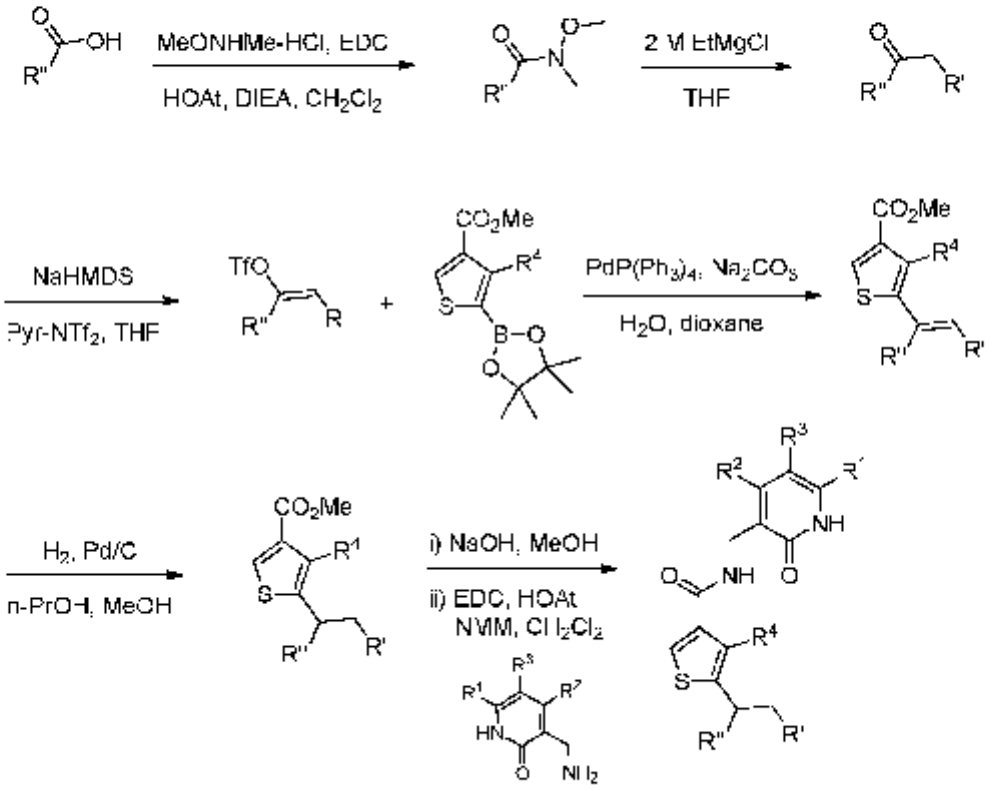
The compounds of Formula (I) can also be prepared according to Scheme 5 or analogous methods. Iodination of an appropriately substituted 4-thiophene-3-carboxylate provides the corresponding iodothiophene. A copper-mediated coupling of an appropriately substituted aldehyde, followed by oxidation of the resultant alcohol furnishes the corresponding thiophene-ketone. A Wittig olefination, followed by reduction of the double bond provides the corresponding substituted thiophene. Saponification of the ester, followed by coupling of the resultant carboxylic acid with an appropriately substituted amine affords compounds of Formula (I).

Scheme 5: Synthesis of Compounds of Formula (I).



Alternatively, compounds of Formula (I) from Scheme 5 can also be prepared according to Scheme 6 or analogous methods. Conversion of an appropriately substituted carboxylic acid to its corresponding Weinreb amide, followed by treatment with an alkyl Grignard reagent provides the corresponding substituted ketone. Formation of the vinyltriflate, followed by a palladium-mediated cross-coupling with an appropriately substituted thiopheneboronate furnishes the corresponding substituted thiophene. Reduction of the double bond, followed by saponification of the ester and coupling of the resultant carboxylic acid with an appropriately substituted amine affords compounds of Formula (I).

Scheme 6: Synthesis of Compounds of Formula (I).



EXPERIMENTALS

The following guidelines apply to all experimental procedures described herein. All reactions were conducted under a positive pressure of nitrogen using oven-dried glassware, unless otherwise indicated. Temperatures designated are external (i.e. bath temperatures), and are approximate. Air and moisture-sensitive liquids were transferred *via* syringe. Reagents were used as received. Solvents utilized were those listed as "anhydrous" by vendors. Molarities listed for reagents in solutions are approximate, and were used without prior titration against a corresponding standard. All reactions were agitated by stir bar, unless otherwise indicated. Heating was conducted using heating baths containing silicon oil, unless otherwise indicated. Reactions conducted by microwave irradiation (0 – 400 W at 2.45 GHz) were done so using a Biotage Initiator™ 2.0 instrument with Biotage microwave EXP vials (0.2 – 20 mL) and septa and caps. Irradiation levels utilized (i.e. high, normal, low) based on solvent and ionic charge were based on vendor specifications. Cooling to temperatures below -70 °C was conducted using dry ice/acetone or dry ice/2-propanol. Magnesium sulfate and sodium sulfate used

as drying agents were of anhydrous grade, and were used interchangeably. Solvents described as being removed "*in vacuo*" or "under reduced pressure" were done so by rotary evaporation.

Preparative normal phase silica gel chromatography was carried out using either a Teledyne ISCO CombiFlash Companion instrument with RediSep or ISCO Gold silica gel cartridges (4 g-330 g), or an Analogix IF280 instrument with SF25 silica gel cartridges (4 g – 3-00g), or a Biotage SP1 instrument with HP silica gel cartridges (10g – 100 g). Purification by reverse phase HPLC was conducted using a YMC-pack column (ODS-A 75x30mm) as solid phase, unless otherwise noted. A mobile phase of 25mL/min A (CH_3CN-0.1% TFA): B (water-0.1% TFA), 10-80% gradient A (10 min) was utilized with UV detection at 214 uM, unless otherwise noted.

A PE Sciex API 150 single quadrupole mass spectrometer (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canada) was operated using electrospray ionization in the positive ion detection mode. The nebulizing gas was generated from a zero air generator (Balston Inc., Haverhill, MA, USA) and delivered at 65 psi and the curtain gas was high purity nitrogen delivered from a Dewar liquid nitrogen vessel at 50 psi. The voltage applied to the electrospray needle was 4.8 kV. The orifice was set at 25 V and mass spectrometer was scanned at a rate of 0.5 scan/sec using a step mass of 0.2 amu and collecting profile data.

Method A LCMS. Samples were introduced into the mass spectrometer using a CTC PAL autosampler (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipped with a Hamilton 10 uL syringe which performed the injection into a Valco 10-port injection valve. The HPLC pump was a Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) operated at 0.3 mL/min and a linear gradient 4.5% A to 90% B in 3.2 min. with a 0.4 min. hold. The mobile phase was composed of 100% (H_2O 0.02% TFA) in vessel A and 100% (CH_3CN 0.018% TFA) in vessel B. The stationary phase is Aquasil (C18) and the column dimensions were 1 mm x 40 mm. Detection was by UV at 214 nm, evaporative light-scattering (ELSD) and MS.

Method B, LCMS. Alternatively, an Agilent 1100 analytical HPLC system with an LC/MS was used and operated at 1 mL/min and a linear gradient 5% A to 100% B in 2.2 min with a 0.4 min hold. The mobile phase was composed of 100% (H_2O 0.02% TFA) in vessel A and 100% (CH_3CN 0.018% TFA) in vessel B. The stationary phase was Zobax (C8) with a 3.5 um partical size and the column dimensions were 2.1 mm x 50 mm Detection was by UV at 214 nm, evaporative light-scattering (ELSD) and MS.

Method C, LCMS. Alternatively, an MDSSCIEX API 2000 equipped with a capillary column of (50 × 4.6 mm, 5 μm) was used. HPLC was done on Agilent-1200 series UPLC system equipped with column Zorbax SB-C18 (50 × 4.6 mm, 1.8 μm) eluting with CH_3CN, NH_4OAc buffer. The reactions were performed in the microwave (CEM, Discover).

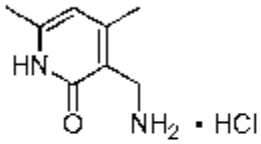
^{1}H-NMR spectra were recorded at 400 MHz using a Bruker AVANCE 400 MHz instrument, with ACD Spect manager v. 10 used for reprocessing. Multiplicities indicated are: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, quint= quintet, sxt= sextet, m=multiplet, dd = doublet of doublets, dt=doublet of triplets etc. and br indicates a broad signal. All NMRs in DMSO-d_6 unless otherwise noted.

Analytical HPLC: Products were analyzed by Agilent 1100 Analytical Chromatography system, with 4.5 x 75 mm Zorbax XDB-C18 column (3.5 um) at 2 mL/min with a 4 min gradient from 5% CH_3CN (0.1% formic acid) to 95% CH_3CN (0.1% formic acid) in H_2O (0.1% formic acid) and a 1 min hold.

Intermediates

Intermediate 1

3-(Aminomethyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinone hydrochloride

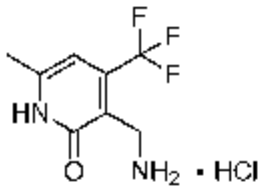


Pd/C (10%) (3.24 g) was charged into a 2 L dry Parr bottle and a small amount of AcOH was added. Next was added 4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro- pyridine-3-carbonitrile (30 g , 202.7 mmol), NaOAc (30.75 g, 375.0 mmol), PtO_2 (0.218 g), and AcOH (1 L). The bottle was capped, placed on a Parr apparatus, and shaken under an atmosphere of H_2 (100 psi) for 2 days. The reaction mixture was filtered. The solvent was removed to give a residue, which was treated with 150 mL of conc. HCl, and the formed solids were filtered. The yellow filtrate was concentrated. To the crude compound was added 30 mL of conc. HCl and 150 mL EtOH, the contents cooled to 0 °C, and stirred at 0 °C for 2 h. The formed solids were filtered, washed with cold EtOH, Et_2O, and dried. The product was collected as 36 g. This batch was combined with other batches prepared on smaller scales and triturated with Et_2O to give 51 g of pure title compound. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 8.13 (br s, 3 H) 5.93 - 6.01 (m, 1 H) 3.72- 3.80 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H).

Intermediate 2

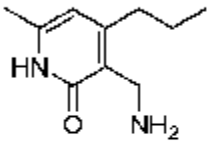
3-(Aminomethyl)-6-methyl-4-(trifluoromethyl)-2(1*H*)-pyridinone hydrochloride



To a dried 500 mL Parr bottle equipped with nitrogen inlet were added NaOAc (1.502 g, 18.30 mmol), 10% Pd/C (1.579 g, 0.742 mmol), PtO_2 (0.011 g, 0.049 mmol) and a small amount of AcOH to wet the catalysts, under nitrogen stream. Next was added 2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarbonitrile (2.0 g, 9.89 mmol) followed by AcOH (175 mL) while under nitrogen atmosphere. The contents were sealed, placed on a Parr shaker, and reacted at 40 psi of H_2 for ca. 6 hr, keeping the H_2 pressure between 20 and 40 psi (vessel was refilled twice). The vessel was purged with nitrogen and the reaction mixture filtered through Celite®, and the filter pad was further washed with a small amount of AcOH. The volatiles were removed *in vacuo* to afford a residue, which was dried under high vacuum for 45 min. The solid was suspended in conc. HCl (12 mL), stirred, and filtered. The clear filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue dried under high vacuum. The collected solid was suspended in conc. HCl (2 mL) and diluted with EtOH (13 mL). The contents were agitated and stored at ca. 0 °C (freezer) for 30 min to give a white solid. The solid was filtered and washed with cold EtOH (5 mL). The solid was filtered and dried in a vacuum oven for 1 h to give 3-(aminomethyl)-6-methyl-4-(trifluoromethyl)-2(1*H*)-pyridinone hydrochloride (0.95 g, 40%). LCMS ES (M+H) = 206.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 3.40 - 3.62 (m, 2 H), 3.87 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 8.12 - 8.37 (m, 3 H)

Intermediate 3

3-(Aminomethyl)-6-methyl-4-propyl-2(1*H*)-pyridinone



a) 6-Methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile

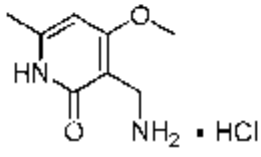
To a solution of DMSO (300 mL) containing *t*-BuOK (20 g, 178 mmol) and cyanoacetamide (16.5 g, 196 mmol) was added (3*E*)-3-hepten-2-one (20 g, 178 mmol), and the contents were stirred at RT for 30 min. Additional *t*-BuOK (60 g, 534 mmol) was added and the reaction mixture was placed under an atmosphere of oxygen for an additional 1 h. The reaction mixture was purged with argon, diluted with 4 volumes of H_2O, and then 5 volumes of 4 N HCl, which were added slowly. The reaction mixture was filtered, washed with water, and dried to give 6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile (10 g, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.25 – 12.40 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 – 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

b) 3-(Aminomethyl)-6-methyl-4-propyl-2(1*H*)-pyridinone hydrochloride

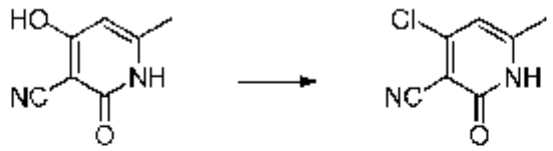
To an ice-bath cooled THF (100 mL) solution of 6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile (3 g, 17 mmol) was added $NaBH_4$ (1.5 g, 39.2 mmol) and I_2 (4.3 g, 17 mmol), and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was then heated at reflux for 3h, and then allowed to cool to RT. After cooling to 0 °C, the reaction mixture was acidified by slow addition of 6 N HCl (1 mL). The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product purified by reverse phase HPLC to give 3-(aminomethyl)-4-cyclohexyl-6-methyl-2(1*H*)-pyridinone as a solid (1.2 g, 60%). LCMS ES (M+H) = 181.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 – 7.95 (br s, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.80 – 3.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.43 – 1.49 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

Intermediate 4

3-(Aminomethyl)-4-methoxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride

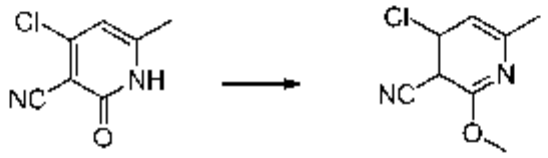


a) 4-Chloro-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile



To a stirred solution of PCl_5 (18.03 g, 87 mmol) in $CHCl_3$ (100 mL) was added $POCl_3$ (8.07 mL, 87 mmol), followed by 4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (10 g, 66.6 mmol). The resultant suspension was heated at 72 °C until the disappearance of starting material (by LCMS). The reaction volume was reduced by about 1/2 *in vacuo*, at which time the mixture was poured into ice/water with vigourous stirring. Nitrogen was streamed over the mixture for 1 h to remove volatiles and produce a suspension. The solids were filtered, washed with a small amount of water, and dried under vacuum overnight. The isolated solid (9.7 g) was diluted with EtOH (97 mL) and the mixture was warmed for 30 min, then allowed to cool to RT for 1 h. The solid was filtered, washed with EtOH, and dried under vacuum to give 4-chloro-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (4.37 g, 18.15 mmol, 27.2 % yield, est. 70% purity). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (br. s., 1H), 6.54 (s, 1H), 2.28 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 168.9

b) 4-Chloro-2-methoxy-6-methylnicotinonitrile



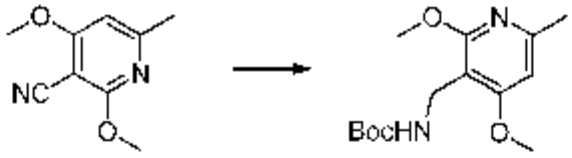
To a stirred suspension of 4-chloro-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2.96 g, 17.56 mmol) in DCM (100 mL) was added Me_3OBF_4 (3.25 g, 21.95 mmol). The reaction mixture was heated at 45 °C for 18 h, at which time was added 1 N NaOH/ice water (150 mL). The mixture was stirred for ~20 min. The organic layer was removed, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM and toluene and purified twice by flash chromatography (Isco 40 g and 80 g silica columns; Gradient B: 5-40%; A: heptane, B: EtOAc) to afford 4-chloro-2-methoxy-6-methylnicotinonitrile (1.10 g, 5.90 mmol, 33.6 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 3H), 2.45 - 2.49 (m, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 183.

c) 2,4-Dimethoxy-6-methylnicotinonitrile



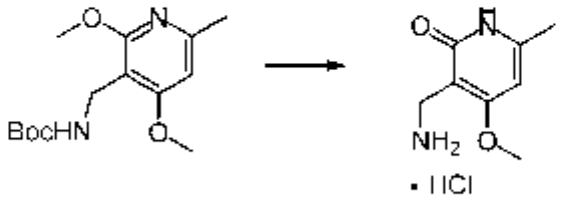
To a suspension of 4-chloro-2-methoxy-6-methylnicotinonitrile (1.10 g, 6.02 mmol) in MeOH (10 mL) was added NaOMe (0.5 M in MeOH, 48.2 mL, 24.10 mmol). The reaction mixture was heated at reflux under nitrogen for 1 h (suspension slowly dissolved). The reaction cooled in a ice bath for 5 min, then AcOH (1.379 mL, 24.10 mmol) was added. The mixture was stirred for 15 min, at which time the volatiles were removed *in vacuo*. The white solid was diluted with water to form a slurry and saturated $NaHCO_3$ (1-2 mL) was added. The solids were filtered and washed with a small amount of water to give 2,4-dimethoxy-6-methylnicotinonitrile (1.03 g, 5.66 mmol, 94 % yield) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.39 - 2.47 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 179.

d) *tert*-Butyl ((2,4-dimethoxy-6-methylpyridin-3-yl)methyl)carbamate



To a solution of 2,4-dimethoxy-6-methylnicotinonitrile (1.03 g, 5.78 mmol) in MeOH (25 mL) and THF (25 mL) was added TEA (4.03 mL, 28.9 mmol) and Boc_2O (4.03 mL, 17.34 mmol). The mixture was placed into an H-Cube reactor (Raney nickel cartridge, 1 mL/min, 40 psi) and heated at 40 °C for 24 h, at which time it was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in a small amount of DCM and purified *via* flash column chromatography (40 g silica column; Gradient of B: 8-75%; A:heptane. B: EtOAc to give *tert*-butyl ((2,4-dimethoxy-6-methylpyridin-3-yl)methyl)carbamate (950 mg, 3.23 mmol, 55.9 % yield) as a white solid (following trituration with Et_2O). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.61 (s, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.04 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). MS(ES) $[M-H]^-$ 283.

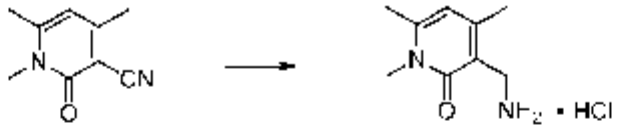
e) 3-(Aminomethyl)-4-methoxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride



A solution of *tert*-butyl ((2,4-dimethoxy-6-methylpyridin-3-yl)methyl)carbamate (0.95 g, 3.36 mmol) in 4 M HCl in 1,4-dioxane (10.09 ml, 40.4 mmol) was heated at 90 °C until the starting material was consumed (by LCMS). The volatiles were removed *in vacuo* and the resulant residue was treated with EtOH (15 mL). A white solid precipitated. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was treated with TBME and concentrated (2x) to provide 3-(aminomethyl)-4-methoxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (638mg, 2.96 mmol, 88 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 3H), 6.20 (s, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 3H), 3.72 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.16 - 2.30 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 169.

Intermediate 5

3-(Aminomethyl)-1,4,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride

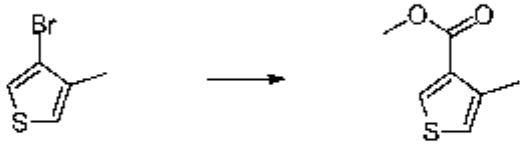


A dried 500 mL Parr bottle was charged with NaOAc (1.871 g, 22.81 mmol), Pd/C (1.968 g, 0.925 mmol) and PtO_2 (0.014 g, 0.062 mmol). A small amount of AcOH was added to wet the catalysts. 1,4,6-Trimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile (2.0g, 12.33 mmol) was dissolved in AcOH (175 mL) [note: heating was necessary to acheive complete dissolution]. The warm solution was added to the Parr bottle. The Parr bottle was kept under nitrogen during reagent transfers. The reaction mixture was shaken at 40 psi of H_2 for about 1 h. The agitation was stopped and the mixture was allowed to stand under H_2 (40 psi) overnight. The next day the shaking was commenced until H_2 consumption ceased. The agitation was stopped and the mixture was allowed to stand under H_2 (40 psi) for 1 h, at which time the reaction mixture was filtered through Celite® and washed with a small amount of AcOH. The mixture was concentrated and the resultant residue was dissolved in concentrated HCl (12 mL). The solid NaCl was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was dissovled in concentrated HCl (1

mL) and further diluted with EtOH (13 mL). The flask was scratched and cooled to give a white solid. The mixture was cooled in a freezer for 30 min, at which time it was filtered and the solids washed with cold EtOH (5 mL). The collected solids were dried under vacuum (45 °C) to provide 3-(aminomethyl)-1,4,6-trimethyl-2(*1H*)-pyridinone hydrochloride (1.10g, 5.43 mmol, 44.0 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.78 (q, J = 5.73 Hz, 2 H) 6.14 (s, 1 H) 8.15 (br. s., 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 150.1.

Intermediate 6

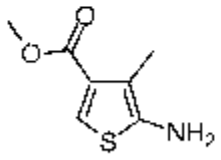
Methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate



To a solution of 3-bromo-4-methylthiophene (25 g, 141 mmol) in THF (50 mL) under nitrogen at RT was added dropwise isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex (1.3 N in THF, 120 mL, 156 mmol). The reaction was maintained for 24 h, at which time it was cooled to -78 °C and treated with methyl chloroformate (12 mL, 155 mmol) in one portion. The reaction was allowed to warm slowly to RT and stirred overnight. The reaction was concentrated under vacuum to remove most of the THF and diluted with EtOAc (200 mL). The solution was added to saturated $NaHCO_3$ (300 mL) and stirred for 60 min (the aqueous phase contained a white suspension). The mixture was transfered to a separatory funnel and the aqueous phase containing the white suspension was removed. The EtOAc phase washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product was short path distilled under vacuum (3 to 2 mmHg). The main fraction distilled at 55 to 65 °C (oil bath 75 to 90 °C) and contained methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (15.3 g, 98 mmol, 69.4% yield) as a clear liquid (94% pure by LCMS). The forerun (3.2 g, 20.48 mmol, 14.5%) was 88% pure by LCMS ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 1.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.49 (d, J = 1.0 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.8

Intermediate 7

Methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate

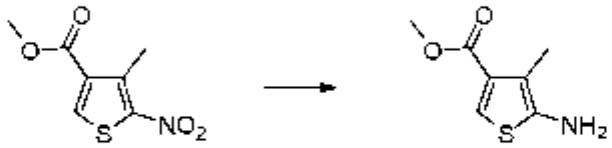


a) Methyl 4-methyl-5-nitrothiophene-3-carboxylate



To a cold (0 °C) solution of Ac_2O (82 mL, 864 mmol) was added dropwise nitric acid (38.6 mL, 864 mmol), keeping the temperature below 5 °C. The solution was maintained for 30 min, at which time a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (15 g, 96 mmol) in Ac_2O (82 mL, 864 mmol) was added dropwise, again keeping the temperature below 5 °C. The reaction mixture was stirred at 5 °C for 30 min and poured into ice water (800 mL). The solids were filtered, suspended in water (300 mL), stirred for 30 min and filtered again. Methyl 4-methyl-5-nitrothiophene-3-carboxylate (20 g, 94 mmol, 98 % yield) was isolated as white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 3.83 (s. 3H), 2.78 (s, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 201.9.

b) Methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate

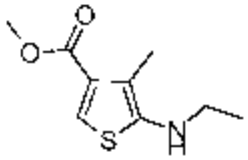


A solution of methyl 4-methyl-5-nitrothiophene-3-carboxylate (10 g, 49.7 mmol) in EtOAc (350 mL) was degassed under N_2. To the solution was added 10% Pd/C (wet Degussa, 13.22 g, 12.43 mmol), followed by triethylsilane (35.7 mL, 224 mmol) dropwise over 30 min (H_2 evolution). The reaction mixture was stirred for 30 min at RT, at which time it was filtered through Celite®. The mixture was diluted with saturated NH_4Cl (50 mL) and the layers were separated. The organic layer was extracted with 1 M HCl (2 x 50 mL). The acidic solution was neutralized with 6 M NaOH (to pH~8.5) and extracted with Et_2O (200 mL). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. Methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (5.2 g, 28.9 mmol, 58.1 %

yield) was isolated as yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 171.9.

Intermediate 8

Methyl 5-(ethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



a) Methyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.28 g, 7.48 mmol) in MeOH (100 mL) was added Boc_2O (6.08 ml, 26.2 mmol), followed by TEA (3.65 ml, 26.2 mmol). The reaction was stirred at 50 °C for 48 h. Additional Boc_2O (2 eq) was added and the reaction mixture stirred for another 24 h. The solution was evaporated and the resulting oil was partitioned between water (100 mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (10% EtAOc:hexane) gave methyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.25 g, 4.38 mmol, 58.5% yield) as a colorless liquid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H). MS(ES) $[M-H]^+$ 272.0.

b) Methyl 5-((tert-butoxycarbonyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a cooled (5 °C) solution of methyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.25 g, 4.61 mmol) in anhydrous DMF (50 ml) was added 60% NaH (0.276 g, 6.91 mmol). The reaction was stirred for 30 min, at which time ethyl iodide (0.447 ml, 5.53 mmol) was added. The reaction (in an ice bath) was stirred for 3 h,

at which time it was diluted with saturated NH_4Cl and EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give methyl 5-((tert-butoxycarbonyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.28 g, 4.06 mmol, 88% yield) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.96 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (q, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (br. s., 9H), 1.16 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 322.0.

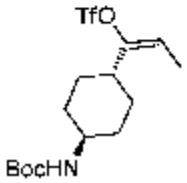
c) Methyl 5-(ethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



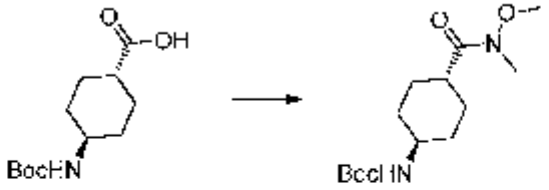
To a solution of methyl 5-((tert-butoxycarbonyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.1 g, 3.67 mmol) in $CHCl_3$ (20 mL) was added TFA (10 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h, at which time it was evaporated. The residue was partitioned between Et_2O (100 mL) and 1 M Na_2CO_3 (50 mL). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give methyl 5-(ethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (920 mg, 4.39 mmol, 119% yield) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 (s, 1H), 3.78-3.86 (m, 3H), 3.19 (q, *J*=7.07 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.07 Hz, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 199.0.

Intermediate 9

(E)-1-(trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate

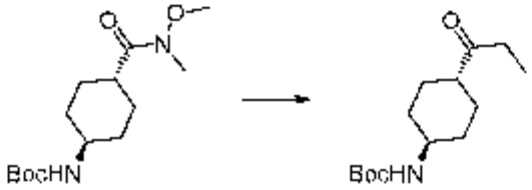


a) tert-Butyl ((trans)-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)cyclohexyl)carbamate



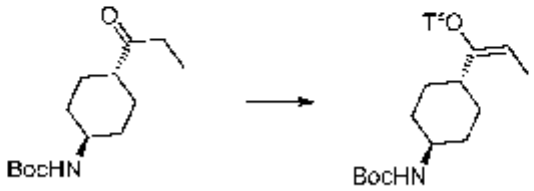
To a stirred mixture of (trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid (2.0 g, 8.22 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.9 g, 9.23 mmol), and HOAt (1.2 g, 8.82 mmol) in DCM (30 mL) was added DIPEA (1.6 mL, 9.16 mmol) and EDC free base (1.5 g, 9.66 mmol). The reaction was stirred overnight at RT, at which time it was diluted with DCM, washed with 1 N HCl and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The reaction was purified by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 30 to 70% EtOAc in hexanes) (UV negative) to give tert-butyl ((trans)-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)cyclohexyl)carbamate (2.05 g, 7.16 mmol, 87% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.39 (br. s., 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (br. s., 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63 (t, *J*=11.62 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*=9.85 Hz, 2H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (dq, *J*=3.41, 12.59 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ -isobutylene 231.0, $M-Na^+$ 309.1.

b) tert-Butyl ((trans)-4-propionylcyclohexyl)carbamate



To a cooled (0 °C) solution of tert-butyl ((trans)-4-(methoxy(methyl)carbamoyl)cyclohexyl)carbamate (1.0 g, 3.49 mmol) in THF (15 mL) under nitrogen was added dropwise ethylmagnesium chloride (2 M in THF, 4.5 mL, 9.0 mmol) over 5 min. The reaction was maintained for 4 h at 0 °C, at which time it was quenched with saturated NH_4Cl. The mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold 80g, 10 to 35% EtOAc in hexanes) (UV negative) to give tert-butyl ((trans)-4-propionylcyclohexyl)carbamate (0.77 g, 3.02 mmol, 86% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.39 (br. s., 1H), 3.41 (br. s., 1H), 2.47 (q, *J*=7.24 Hz, 2H), 2.29 (tt, *J*=3.32, 12.09 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 10H), 1.08-1.22 (m, 2H), 1.05 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 156.0, $[M-H]^-$-isobutylene 199.9, $M+Na^+$ 278.1.

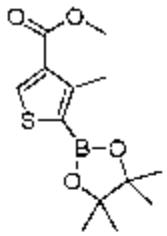
c) (E)-1-(trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate



To a cooled (-78 °C) solution of tert-butyl ((trans)-4-propionylcyclohexyl)carbamate (0.7 g, 2.74 mmol) in THF (15 mL) under nitrogen was added dropwise sodium bis(trimethylsilyl)amide (1 M in THF, 5.5 mL, 5.50 mmol). The reaction became heterogeneous (white suspension). After 45 min, a solution of 1,1,1-trifluoro-N-(pyridine-2-yl)-N-((trifluoromethyl)sulfonyl)methanesulfonamide (1.1 g, 3.07 mmol) in THF (5 mL) was added. The reaction was stirred at -78 °C for 1 h (the reaction slowly became homogeneous), then was allowed to warm to 0 °C in an ice bath and stirred for another 30 min. The reaction was quenched with cold water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 5 to 20% EtOAc in hexanes) (UV negative) to give (E)-1-(trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (0.93 g, 2.401 mmol, 88% yield) as a colorless oil. The product solidified to a white solid under vacuum ^{1}H NMR shows a single olefinic proton, which is assumed to be the E-olefin based on chemical shifts. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.28-5.38 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.42 (br s., 1H), 2.19 (t, *J*=11.49 Hz, 1H), 1.94-2.13 (m, 4H), 1.75 (dd, *J*=1.52, 6.82 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.07-1.37 (m, 5H). MS(ES) $[M-H]^+$ -isobutylene 332.0.

Intermediate 10

Methyl 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-3-carboxylate

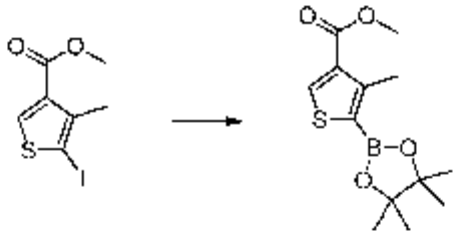


a) Methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (5.0 g, 32.0 mmol) in DMF (50 mL) was added NIS (12.5 g, 55.6 mmol). The reaction was heated at 100 °C for 24 h. The reaction was diluted with EtOAc, washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60 g, 0 to 10% EtOAc in hexanes) to give methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (7.89 g, 28.0 mmol, 87% yield) as a light tan solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.26 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). MS(ES) [M−H] 282.8.

b) Methyl 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-3-carboxylate

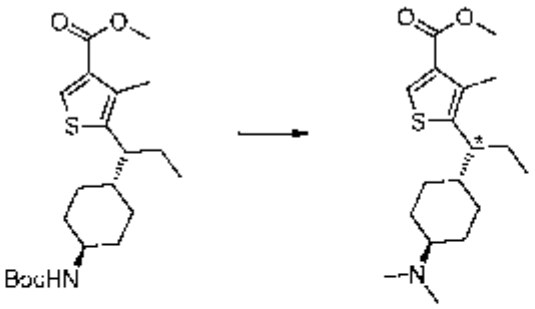


To a solution of methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.0 g, 3.54 mmol) and copper(I) iodide (70 mg, 0.368 mmol) in THF (15 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 213 mg, 5.33 mmol) under a nitrogen atmosphere. To the reaction was added a solution of 1 N 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane in THF (5.32 mL, 5.32 mmol) *via* syringe dropwise over 5 min. The reaction was stirred for 3 days at RT. LCMS show no starting bromide, 79% desired boronate plus boronic acid, and 20% des-bromo thiophene. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic phase was filtered, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 10 to 100% DCM in hexanes) to give methyl 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-3-carboxylate (550 mg, 1.949 mmol, 55.0% yield) as a colorless oil. The product solidified to a waxy white solid under vacuum. The reaction was repeated on a 5.0 g, 17.72 mmol scale to give an additional

(1.44 g, 5.10 mmol, 28.8%) product identical with the above. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.36 (s, 12H). MS(ES) $[M-H]^-$ 200.9 (boronic acid), [M+H] 283.1 (boronate).

Intermediate 11

Methyl 5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 5-(1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (2.9 g, 7.33 mmol) in MeOH (4 mL) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (30 mL, 120 mmol). The reaction was stirred for 45 min, at which time it was evaporated to dryness, re-evaporated with MeOH (2x), and once with n-hexanes/DCM and dried under vacuum to give the amine hydrochloride as a white solid.

The solid from above was dissolved in EtOH (75 mL) and treated with formaldehyde (37 wt% in water, 6.0 mL, 81 mmol) and NaOAc (0.65 g, 7.92 mmol). The reaction was stirred for 15 min, at which time $NaBH(OAc)_3$ (6.3 g, 29.7 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was evaporated to dryness under vacuum, taken up in DCM, washed with 1 N Na_2CO_3, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 80 g, 4 to 16% NH_4OH/MeOH in DCM) to give methyl 5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (2.17 g, 6.71 mmol, 91% yield) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.69 (ddd, *J*=3.92, 7.77, 11.05 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.03-2.22 (m, 3H), 1.77-2.00 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.07-1.31 (m, 2H), 0.87-1.07 (m, 2H), 0.76 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 324.2.

The racemate was resolved by preparative chiral HPLC (Chiralpak® AD-H, 5

microns, 50 mm x 250 mm, 250 nm UV absorption, 100 mL/min, 22 °C, 0.1% isopropylamine in MeOH) to give the purified enantiomers of unknown absolute configuration at C*.

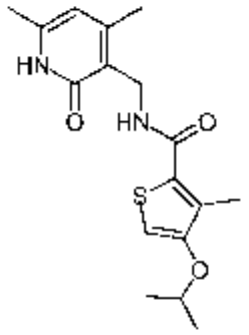
Data for (+)-methyl 5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate. $[\alpha]_D$ = +28.0° (methanol, c = 0.5, 24 °C).

Data for (-)-methyl 5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate. $[\alpha]_D$ = -27.6° (methanol, c = 0.5, 24 °C).

Examples

Example 1

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-isopropoxy-3-methylthiophene-2-carboxamide



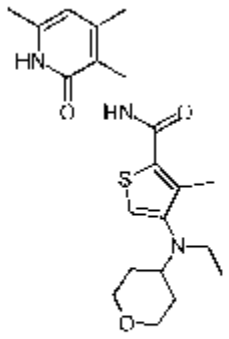
To a cooled (ice bath) solution of isopropyl alcohol (3.49 mL, 45.2 mmol) and DMF (20 mL) was added 60% NaH (1.809 g, 45.2 mmol) in portions. The mixture was stirred for 15 min, at which time the ice bath was removed. The reaction was stirred at RT overnight, at which time 4-bromo-3-methylthiophene-2-carboxylic acid (1.0 g, 4.52 mmol) and CuBr (0.162 g, 1.131 mmol) were added. The reaction was stirred well for 5 min, then heated at 120 °C overnight. The reaction was allowed to cool to RT and was poured into ice/saturated NH_4Cl. The mixture was extracted with EtOAc (3x) and the combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered through Celite®, and concentrated to give crude 4-isopropoxy-3-methylthiophene-2-carboxylic acid as a solid.

To a mixture of the crude 4-isopropoxy-3-methylthiophene-2-carboxylic acid, 3-(aminomethyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinone hydrochloride (1.130 g, 5.99 mmol), HOAt (0.816 g, 5.99 mmol), and EDC (1.149 g, 5.99 mmol) in DMF (25 mL) was added NMM (2.196 mL, 19.97 mmol). The reaction was stirred at RT overnight, at which time it was

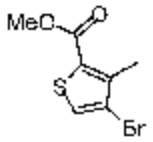
poured into ice water (250 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3x100 mL) and the combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was dissolved in MeOH/DCM, adsorbed onto silica gel, and purified by column chromatography (40 g silica column; Gradient of B: 5-65%, A: DCM, B: 10% (2 M NH_3 in MeOH) in $CHCl_3$). The residue was further purified by preparative HPLC (Gilson; Gradient of B: 10-65 %, A: water + 0.1% TFA, B: CH_3CN + 0.1% TFA). The resultant residue was dissolved in MeOH/DCM and a few drops of NH_4OH were added. The solution was filtered through a pad of silica and washed with 10% (2 M NH_3 in MeOH) in $CHCl_3$ (60 mL). The solution was concentrated and the residue solidified from evaporation with TBME to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-isopropoxy-3-methylthiophene-2-carboxamide (7 mg, 0.411%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.55 (br s., 1H), 7.83 - 7.94 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.37 - 4.49 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 6H). MS(ES) $[M+H]^+$ 335.2.

Example 2

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide



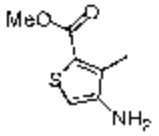
a) Methyl 4-bromo-3-methylthiophene-2-carboxylate



To a solution of 4-bromo-3-mehylthiophene-2-carboxylic acid (5.0 g, 22.62 mmol) in MeOH (75 mL) was added dropwise H_2SO_4 (6.03 mL, 113 mmol). The mixture was heated at 60 °C for 12 h. The reaction was allowed to cool to RT and was diluted with EtOAc and 1 N HCl. The organic layer was concentrated and the residue was precipitated

from MeOH/water (9/1). The white solid was dried under vacuum to give methyl 4-bromo-3-methylthiophene-2-carboxylate (4.5 g, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H). MS(ES) [M+H] 236.8.

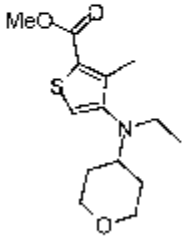
b) Methyl 4-amino-3-methylthiophene-2-carboxylate



To a 20 mL microwave vial was added methyl 4-bromo-3-methylthiophene-2-carboxylate (2.0 g, 8.51 mmol), Cs_2CO_3 (5.54 g, 17.01 mmol), benzophenone imine (2.141 mL, 12.76 mmol), 1,4-dioxane (7 mL), and toluene (7 mL). The mixture was degassed with N_2 for 5 min, at which time it was treated with Xantphos (0.984 g, 1.701 mmol) and $Pd_2(dba)_3$ (0.779 g, 0.851 mmol). The vial was capped and heated in a microwave reactor at 80 °C for 12 h. The reaction was allowed to cool to RT and was diluted with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, filtered through Na_2SO_4 and evaporated. Purification of the residue by silica gel chromatography (Varian 971FP, 0-20% EtOAc/hexanes, SF25-40g, 9 min) provided the crude imine intermediate as a yellow oil.

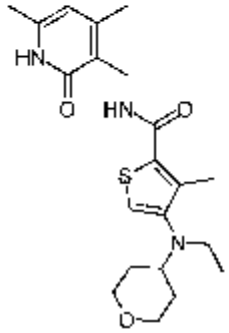
To the crude residue in MeOH (20 mL) was added NaOAc (3.49 g, 42.5 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (2.365 g, 34.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 1.5 h, at which time 0.1 N NaOH was added. The mixture was extracted with DCM and concentrated. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC (Gilson: 5-55% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75 x30 mm ID S-5 um) and diluted with 0.1 N NaOH. The mixture was extracted with EtOAc and concentrated to give methyl 4-amino-3-methylthiophene-2-carboxylate (930 mg, 60.0%) as an oily semi-solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H). MS(ES) [M+H] 171.9.

c) Methyl 4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate



To a solution of methyl 4-amino-3-methylthiophene-2-carboxylate (540 mg, 3.15 mmol) in DCE (10 mL) was added AcOH (0.361 mL, 6.31 mmol) and dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (347 mg, 3.47 mmol). The reaction was maintained at RT for 20 min, at which time $NaBH(OAc)_3$ (2674 mg, 12.62 mmol) was added portion wise. The reaction was stirred for 90 min. LCMS showed the reaction was complete. To the reaction mixture was added acetaldehyde (0.214 mL, 3.78 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (~100 mg). The reaction was stirred for 1 h, at which time it was quenched with saturated $NaHCO_3$, extracted with DCM, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (Varian 971IF, 0-100% EtOAc/hexanes, SF25-40g) to give methyl 4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (700 mg, 74.4%) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (s, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.35 (td, *J* = 11.68, 2.15 Hz, 2 H) 3.02 (d, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.63 (br. s., 2 H) 0.93 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.0.

d) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide

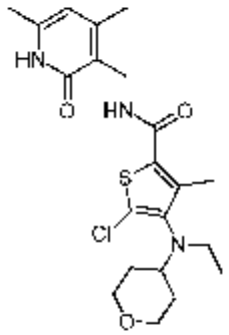


To a solution of methyl 4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (150 mg, 0.529 mmol) in MeOH was added 5 N NaOH (0.635 mL, 3.18 mmol). The reaction was stirred at RT for 2 h, then at 40 °C for 4 h. The reaction was allowed to cool to RT and was diluted with 6 N HCl (0.529 mL, 3.18 mmol). The mixture was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again.

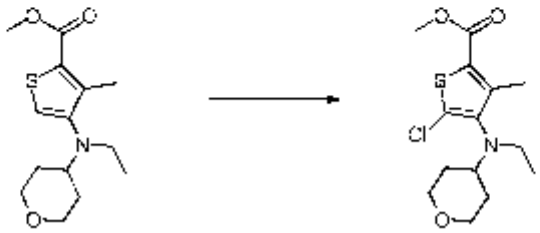
To a solution of the crude residue in DMSO (5 mL) was added NMM (0.291 mL, 2.65 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (97 mg, 0.635 mmol), EDC (203 mg, 1.059 mmol), HOBt (162 mg, 1.059 mmol), and more NMM (0.291 mL, 2.65 mmol). The reaction was maintained at RT for 18 h, at which time it was purified by reverse phase HPLC (Gilson; 5-50% CH3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75x30 mm ID S-5 um). The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and 0.1 N NaOH. The organic layer was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again to provide *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide (100 mg, 44.5%) as a white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (br. s., 1 H) 7.84 (t, J = 5.18 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.27 (d, J = 5.05 Hz, 2 H) 3.80 - 3.87 (m, 2 H) 3.24 (t, J = 10.99 Hz, 2 H) 2.96 (q, J = 6.82 Hz, 3 H) 2.21 (d, J = 8.84 Hz, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.44 (dd, J = 11.87, 3.79 Hz, 2 H) 0.83 (t, J = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

Example 3

5-Chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide

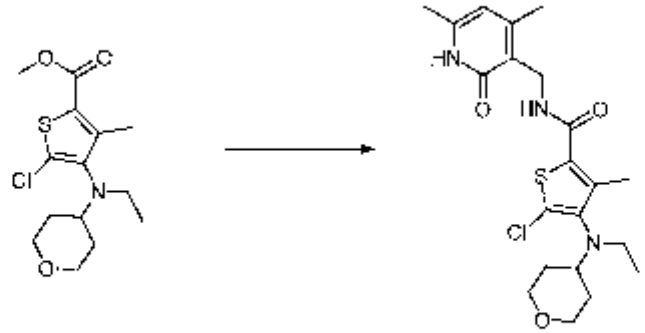


a) Methyl 5-chloro-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate



To a solution of methyl 4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (500 mg, 1.764 mmol) in CH_3CN (10 mL) was added NCS (353 mg, 2.65 mmol). The mixture was stirred at RT for 24 h, at which time it was quenched with 10% $Na_2S_2O_3$ and extracted with EtOAc. Purification by silica gel chromatography (Varian 971, 0-20% EtOAc/hexanes, SF25-40g, 9 min) provided methyl 5-chloro-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (350 mg, 59.3%) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 3.96 (br. s., 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.31 - 3.45 (m, 4 H) 3.02 - 3.24 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.43-1.87 (m, 4 H) 0.94 (t, 3 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 318.0.

b) 5-Chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide



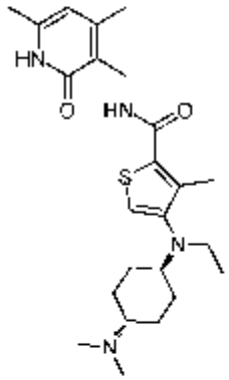
To a solution of methyl 5-chloro-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (150 mg, 0.472 mmol) in MeOH was added 5 N NaOH (0.566 mL, 2.83 mmol). The mixture was heated at 40 °C for 2 h, at which time 6 N HCl (0.472 mL, 2.83 mmol) was added. The mixture was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again.

To a solution of the crude material in DMSO (5 mL) was added NMM (0.259 mL, 2.360 mmol) and 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (86 mg, 0.566 mmol), followed by EDC (181 mg, 0.944 mmol), HOBT (145 mg, 0.944 mmol), and more NMM

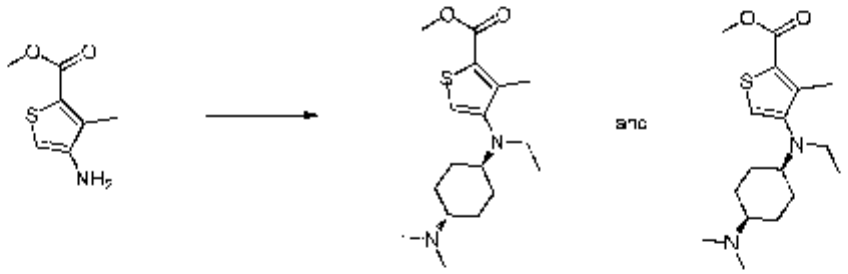
(0.259 mL, 2.360 mmol). The reaction was stirred at RT for 48 h. The reaction mixture was purified directly by reverse phase Gilson HPLC (10-80% CH3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column, 75 x 30 mm, ID S-5 um, 12 nM column, 7 min). The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and saturated $NaHCO_3$. The organics were concentrated, diluted with DCM, and concentrated again to provide 5-chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide (130 mg, 59.7%) as an off white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.25 (d, *J* = 4.80 Hz, 2 H) 3.82 (d, *J* = 11.12 Hz, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.67 (br. s., 2 H) 1.36 (br. s., 2 H) 0.85 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 438.1.

Example 4

N-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide



a) Methyl 4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate and methyl 4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate



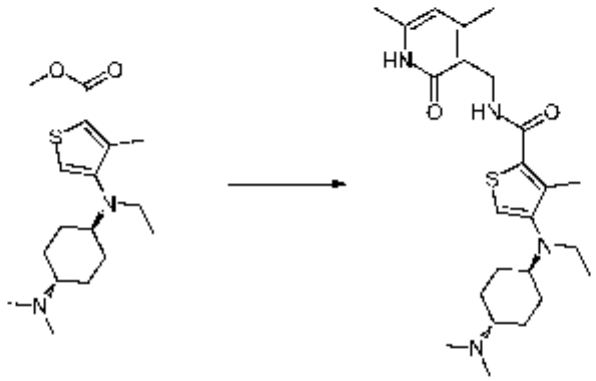
To a solution of methyl 4-amino-3-methylthiophene-2-carboxylate (215 mg, 1.256 mmol), in DCE (10 mL) was added AcOH (0.144 mL, 2.51 mmol) and 4-

(dimethylamino)cyclohexanone (195 mg, 1.381 mmol). The reaction was maintained at RT for 40 min, at which time $NaBH(OAc)_3$ (1065 mg, 5.02 mmol) was added portion-wise. The mixture was stirred at RT for 30 min, at which time acetaldehyde (0.085 mL, 1.507 mmol) and more $NaBH(OAc)_3$ (1065 mg, 5.02 mmol) were added. The reaction was stirred for 1 h, at which time it was quenched with $NaHCO_3$, extracted with DCM, and concentrated. Purification by reverse phase Gilson HPLC (10-90% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75 x 30 mm ID S-5 um, 12 nM column) provided two products (*cis* and *trans* diastereomers).

The faster running fractions were concentrated. The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and 0.1 N NaOH/brine and the organics were concentrated to give methyl 4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (140 mg, 34.4%). Analytical HPLC (Agilent 1100 Series, 5-95% MeCN/H_2O 0.1% TFA in each mobile phase, 254 nm, 5 min) shows 95% pure (retention time 1.87 min). ^1H NMR (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6.96 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.00 (q, J = 6.91 Hz, 2 H) 2.71 (t, J = 2.78 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.30 (s, 6 H) 2.17 (br. s., 1 H) 1.94 (dd, J = 10.11, 2.02 Hz, 4 H) 1.19 - 1.38 (m, 5 H) 0.91 (t, J = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1

The slower running fractions were concentrated. The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and 0.1 N NaOH/brine and the organics were concentrated to give methyl 4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (110 mg, 27.0%). Analytical HPLC (Agilent 1100 Series, 5-95% MeCN/H_2O + 0.1% TFA in each mobile phase, 254 nm, 5 min) shows 95% pure (retention time 2.42 min). ^1H NMR (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6.98 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 2.97 - 3.03 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.28 (d, J = 9.35 Hz, 1 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.42 - 1.49 (m, 4 H) 0.90 (t, J = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

b) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide

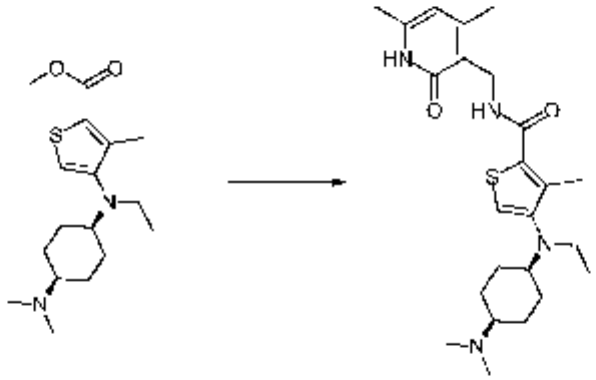


To a solution of methyl 4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (140 mg, 0.431 mmol) in MeOH was added 5 N NaOH (0.518 mL, 2.59 mmol). The mixture was stirred overnight at 40 °C, at which time 6 N HCl (0.431 mL, 2.59 mmol) was added. The mixture was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again.

To a solution of the crude residue in DMSO (5 mL) was added NMM (0.237 mL, 2.157 mmol) and 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (79 mg, 0.518 mmol), followed by EDC (165 mg, 0.863 mmol), HOBT (132 mg, 0.863 mmol), and more NMM (0.237 mL, 2.157 mmol). The reaction was stirred at RT for 48 h. The reaction was purified directly by reverse phase Gilson HPLC (10-60% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75 x 30mm ID S-5 um, 12 nM column). The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and 0.1N NaOH. The organics were concentrated, diluted with DCM, concentrated, diluted with hexanes, and concentrated to provide *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide (80 mg, 0.169 mmol, 39.2%) as a white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1 H) 7.82 (t, J = 5.31 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.26 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 2.89-3.00 (m, 2 H) 2.59-2.69 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 16 H) 1.76-1.83 (m, Hz, 4 H) 1.14 - 1.32 (m, 4 H) 0.82 (t, J = 6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

Example 5

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide

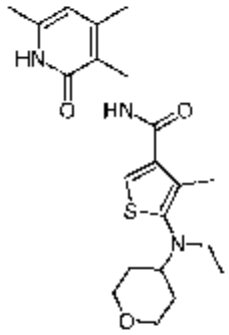


To a 50 solution of methyl 4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxylate (110 mg, 0.339 mmol) in MeOH was added 5 N NaOH (0.407 mL, 2.034 mmol). The mixture was stirred overnight at 40 °C, at which time 6 N HCl (0.339 mL, 2.034 mmol) was added. The mixture was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again.

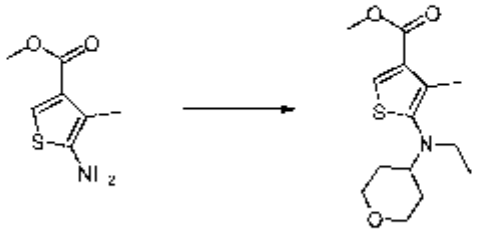
To a solution of the crude residue in DMSO (5 mL) was added NMM (0.186 mL, 1.695 mmol) and 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (61.9 mg, 0.407 mmol), followed by EDC (130 mg, 0.678 mmol), HOBT (104 mg, 0.678 mmol), and more NMM (0.186 mL, 1.695 mmol). The reaction was stirred at RT for 48 h. The reaction was purified directly by reverse phase Gilson HPLC (10-60% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75 x 30 mm ID S-5 um, 12 nM column). The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and 0.1N NaOH. The organics were concentrated, diluted with DCM, concentrated, diluted with hexanes, and concentrated to provide *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide (50 mg, 0.107 mmol, 31.5%) as a light yellow solid ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br. s., 1 H) 7.83 (t, *J* = 5.18 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.27 (d, *J* = 5.31 Hz, 2 H) 2.96-3.02 (m, 1 H) 2.91 (q, *J* = 6.82 Hz, 2 H) 2.18 - 2.25 (m, 6 H) 2.10 - 2.16 (m, 9 H) 1.95-2.03 (m, 1 H) 1.66-1.77 (m, 4 H) 1.26 - 1.42 (m, 4 H) 0.82 (t, *J* = 6.82 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

Example 6

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

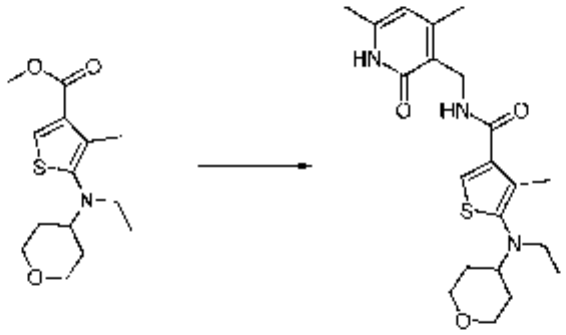


a) Methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



Following the general procedure of Example 2c, commercially available methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate was converted to methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (750 mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.95 (s, 1 H) 3.99 (dt, *J* = 10.36, 2.02 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J* = 11.87, 2.02 Hz, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 1.75 - 1.82 (m, 2 H) 1.58-1.62 (m, 2 H) 0.96 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H) MS(ES) $[M+H]^+$ 284.0.

b) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

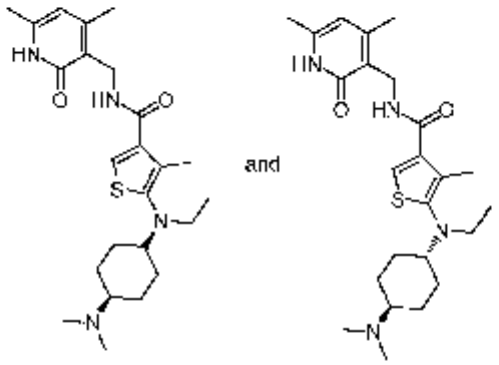


Following the general procedure of Example 2d, methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate was converted to *N*-((4,6-dimethyl-2-

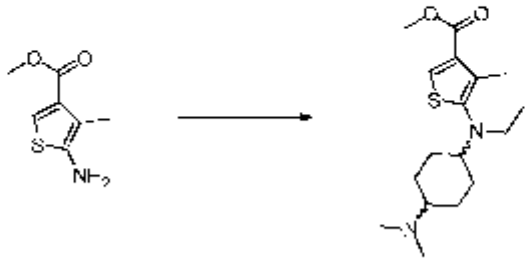
oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (210 mg, 70%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br s., 1 H) 7.97 (t, J = 5.05 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, J = 4.80 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J = 11.75, 2.40 Hz, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.69 (dd, J = 12.38, 1.52 Hz, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 2 H) 0.87 (t, J = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.1.

Examples 7 and 8

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (Example 7) and *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (Example 8)



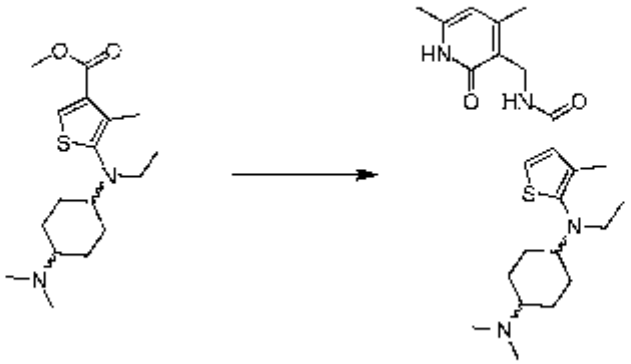
a) Methyl 5-((-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (mixture of *cis* and *trans* isomers)



To a solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (290 mg, 1.694 mmol) in DCE (10 mL) were added AcOH (0.194 mL, 3.39 mmol) and 4-(dimethylamino)cyclohexanone (263 mg, 1.863 mmol). The reaction was maintained at RT for 40 min, at which time $NaBH(OAc)_3$ (1436 mg, 6.78 mmol) was added portion-wise. The mixture was stirred at RT for 30 min, at which time acetaldehyde (0.115 mL, 2.03 mmol) and more $NaBH(OAc)_3$ (359 mg, 1.69 mmol) were added. The reaction was stirred for 1 h, at which time it was quenched with $NaHCO_3$, extracted with DCM, and

concentrated to provide a mixture of *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide and *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (590 mg, 1.81 mmol) as a brown oil. MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1

b) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (mixture of *cis* and *trans* isomers)

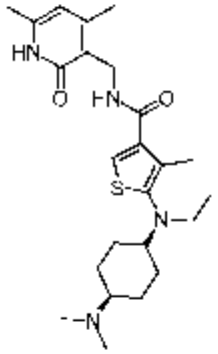


To a crude solution of methyl 5-((4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (590 mg, 1.81 mmol) in MeOH was added 5 N NaOH (2.18 mL, 10.91 mmol). The mixture was stirred overnight at 40 °C, at which time 6 N HCl (1.81 mL, 10.91 mmol) was added. The mixture was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again.

To a solution of the crude residue from above in DMSO (10 mL) were added NMM (1.00 mL, 9.09 mmol) and 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (332 mg, 2.18 mmol), followed by EDC (697 mg, 3.64 mmol), HOBT (555 mg, 3.64 mmol), and more NMM (1.00 mL, 9.09 mmol). The reaction was stirred at RT for 48 h. The reaction was purified directly by reverse phase Gilson HPLC (5-80% CH_3CN/water 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75 x 30mm ID S-5 um, 12 nM column). The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and 0.1N NaOH. The organics were concentrated, diluted with DCM, and concentrated to provide *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (440 mg) as a mixture of *cis* and *trans* isomers.

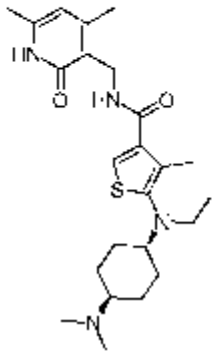
The mixture was further purified by HPLC (Gilson; IC 20 x 250 mm column; 20 mL/min, 30:70 MeOH:CH_3CN with 0.1% isopropylamine) and the isomers were

separated. Peak 1 (retention time = 7.3 min) fractions were concentrated to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (Example 7; 65 mg, 7.64%) as an off-white solid.



Isomeric purity > 99.5% MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (br. s., 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.36 (t, *J* = 5.81 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.52 (d, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 2.95 (q, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.28 (s, 9 H) 2.16 (d, *J* = 3.54 Hz, 1 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.42 - 1.49 (m, 4 H) 0.91 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). Additional NMR experiments (NOE) confirmed the *cis*-stereochemistry.

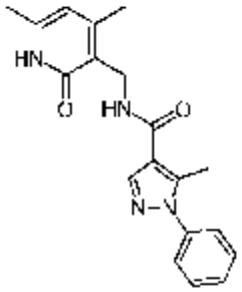
Peak 2 (retention time = 9.5 min) fractions were concentrated to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (Example 8; 210 mg, 24.68%) as an off-white solid.



Isomeric purity > 99.5% MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.36 (t, *J* = 5.81 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.52 (d, *J* = 6.06 Hz, 2 H) 2.93 - 2.98 (m, 2 H) 2.69 - 2.76 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.28 - 2.30 (m, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 2.10-2.13 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 5 H) 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 0.92 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). Additional NMR experiments (NOE) confirmed the *trans*-stereochemistry.

Example 9

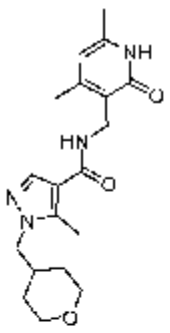
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide



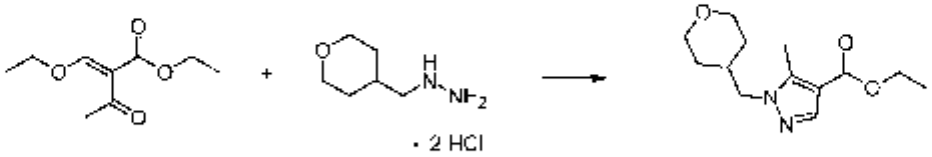
To a 50 mL round bottom flask containing stir bar were introduced 5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (202 mg, 1.000 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (225 mg, 1.200 mmol), HOAT (272 mg, 2.000 mmol), EDC (383 mg, 2.000 mmol), followed by DMSO (5 mL). The contents were light brown and heterogenous. To the reaction mixture was added NMM (0.440 mL, 4.00 mmol) and the mixture was stirred under nitrogen at RT for 20 h, at which time water (30 mL) was added. The contents were stirred for 30 min, at which time the reaction was vacuum filtered to afford a light tan colored solid and yellowish filtrate. The solid was dried in a vacuum oven at 40 °C overnight to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (280 mg, 83% yield) as an off-white powder. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 4.27 (d, J = 4.80 Hz, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 7.44 - 7.58 (m, 5 H) 7.98 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 337.2.

Example 10

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-methyl-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

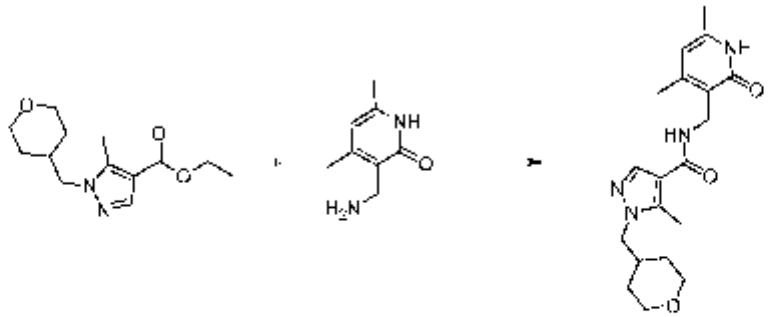


a) Ethyl 5-methyl-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate



A mixture of ((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)hydrazine dihydrochloride (1 g, 4.92 mmol) and (*E*)-ethyl 2-(ethoxymethylene)-3-oxobutanoate (1.834 g, 9.85 mmol) in EtOH (20 mL) was heated at reflux for 2 h, at which time the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (Varian 971IF, 0-100% EtOAc/hexanes, SF25-40g, 25 min) to give ethyl 5-methyl-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (220 mg, 0.785 mmol, 15.94 % yield) as an oil. Impure fractions were evaporated separately to give additional, less pure product (750 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 2 H) 3.95 - 4.02 (m, 4 H) 3.37 (td, *J* = 11.62, 2.02 Hz, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 1.48 - 1.53 (m, 2 H) 1.35 - 1.45 (m, 5 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 253.1.

b) *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-methyl-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide



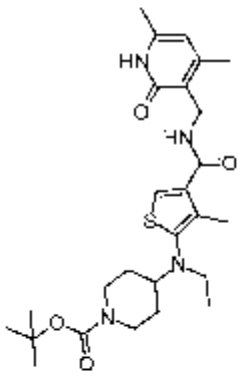
To a solution of ethyl 5-methyl-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (220 mg, 0.872 mmol) in MeOH was added 5 N NaOH (1.046 mL, 5.23 mmol). The reaction was heated at 50 °C for 8 h, at which time it was allowed to cool to RT and diluted with 6 N HCl (0.872 mL, 5.23 mmol). The mixture was concentrated, diluted with DCM, and concentrated again.

To a solution of the crude residue in DMSO (5 mL) was added NMM (0.479 mL, 4.36 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (159 mg, 1.046 mmol), EDC (201 mg, 1.046 mmol), HOBT (160 mg, 1.046 mmol) and more NMM (0.479 mL, 4.36 mmol). The reaction was maintained at RT for 12 h, at which time it was purified by

reverse phase HPLC (Gilson; 5-55% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 column 75x30 mm ID S-5 um). The residue was partitioned between EtOAc/MeOH and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was concentrated and the residue was triturated with DCM to provide *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-methyl-1-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (55 mg, 0.146 mmol, 16.72 % yield) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 - 11.54 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.79 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.21 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.91 (d, *J* = 7.33 Hz, 2 H) 3.81 (dd, *J* = 11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.22 (td, *J* = 11.56, 1.89 Hz, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 1.33 - 1.39 (m, 2 H) 1.20-1.30 (m, 2 H). MS(ES) [M+H] 359.2. Additional NMR studies (NOE) confirmed the assigned structure.

Example 11

tert-Butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)piperidine-1-carboxylate

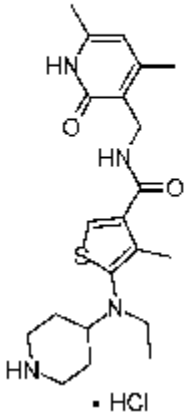


To a solution of 5-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (200 mg, 0.543 mmol), prepared by following the general procedures of Examples 2c and 2d (using *tert*-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate as a starting material), in DMSO (2 mL) and DMF (4 mL) was added EDC (125 mg, 0.651 mmol), followed by HOBT (100 mg, 0.651 mmol). After 10 min, TEA (0.303 mL, 2.171 mmol) was added and the solution was maintained for 18 h at RT. Water (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The resulting oil was purified by column chromatography (10% EtOH:EtOAc) to give *tert*-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-

methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)piperidine-1-carboxylate (170 mg, 0.321 mmol, 59.2% yield) as a white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7.55 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39-4.54 (m, 2H), 4.04 (d, J = 13.14 Hz, 2H), 2.95-3.07 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (d, J = 11.37 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (dq, J = 4.29, 12.04 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.07 Hz, 3H). MS(ES) [M+H]$^+$ 503.4.

Example 12

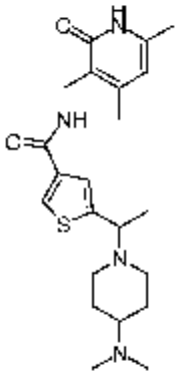
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(piperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride



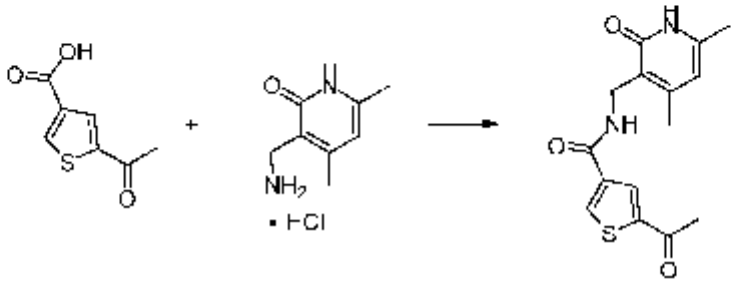
A mixture of *tert*-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)piperidine-1-carboxylate (150 mg, 0.298 mmol) in 1 M HCl (5 mL, 5.00 mmol) was heated at reflux for 5 min, at which time the reaction mixture was evaporated. *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(piperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (120 mg, 0.260 mmol, 87 % yield) was isolated as its white hydrochloride salt. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.41 (td, J = 3.38, 13.20 Hz, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 2.02, 13.89 Hz, 2H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.20 (t, J = 6.95 Hz, 3H). MS(ES) [M+H]$^+$ 403.4.

Example 13

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)thiophene-3-carboxamide

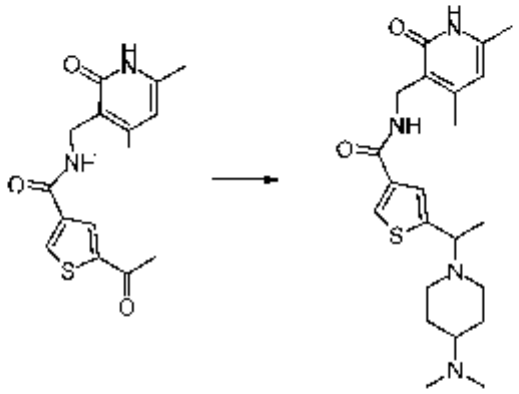


(a) 5-Acetyl-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide



A mixture of 5-acetylthiophene-3-carboxylic acid (300 mg, 1.763 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (399 mg, 2.115 mmol), HOAt (360 mg, 2.64 mmol), EDC (507 mg, 2.64 mmol) and NMM (0.581 mL, 5.29 mmol) in DMSO (5 mL) was stirred at RT overnight. LCMS analysis indicated complete conversion, so the reaction mixture was poured into water (100 mL), stirred for 30 min, then filtered and washed with water (50 mL). The residue was dried *in vacuo* for 2 h, then in a vacuum oven overnight to afford 5-acetyl-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide (481 mg, 90%) as a pale beige solid. MS(ES) $[M+H]^+$ 305.

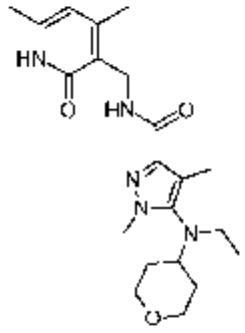
(b) *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)thiophene-3-carboxamide



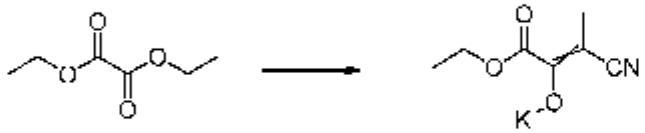
To a solution of 5-acetyl-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide (176 mg, 0.578 mmol) in THF (10 mL) was added *N*,*N*-dimethylpiperidin-4-amine (222 mg, 1.735 mmol) and $Ti(OCH(CH_3)_2)_4$ (0.508 mL, 1.735 mmol). The reaction was heated at reflux for 48 h. The reaction was allowed to cool to RT, then $NaBH_4$ (65.6 mg, 1.735 mmol) was added and the reaction was stirred at RT for 2 h. MeOH (1 mL) was added, followed by an additional portion of $NaBH_4$ (65.6 mg, 1.735 mmol) and the reaction mixture was stirred for an additional hour. The reaction was poured into water (50 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL), then extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organics were filtered, concentrated and the residue purified by reverse phase HPLC (Gilson instrument, Trilution software, Waters SunFire Prep C18 OBD 5 uM, 19x50 mm column, using 5-30% CH_3CN in water with 0.1% TFA) and then concentrated. The residue was dissolved in MeOH and passed through a Silicycle(carbonate) cartridge (1 g) to afford *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)thiophene-3-carboxamide (26 mg, 10.79 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.99 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 2.83 (br. s., 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.07 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 2.02 (m, 2H), 1.64 - 1.77 (m, 2H), 1.20 -1.40 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ 417.

Example 14

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]-5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide



a) Potassium 3-cyano-1-ethoxy-1-oxobut-2-en-2-olate



To a 20 mL microwave vial was added 576 mg of KOEt and EtOH (12 mL). After all of the KOEt dissolved, diethyl oxalate (928 µl, 6.84 mmol) was added (precipitate immediately formed). To the mixture was added propionitrile (0.522 µl, 6.84 mmol) and the microwave vial was capped and heated at 120 °C for 16 h. This was repeated for 7 other reaction vials. The contents of all eight vials were combined and filtered. The filtrate was concentrated to give 3.87 g of crude potassium 3-cyano-1-ethoxy-1-oxobut-2-en-2-olate.

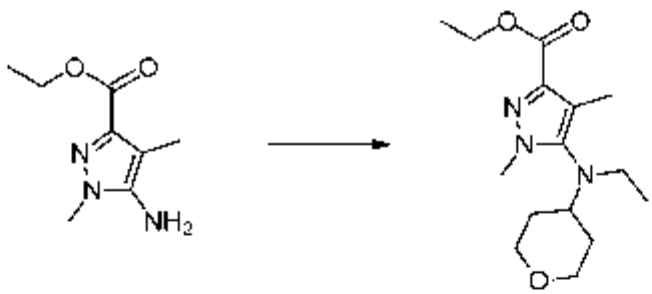
b) Ethyl 5-amino-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



A solution of potassium 3-cyano-1-ethoxy-1-oxobut-2-en-2-olate (3.87 g, 20.03 mmol), methylhydrazine (1.054 mL, 20.03 mmol) and 1 M HCl (0.608 mL, 20.03 mmol) in EtOH (40 mL) was stirred at RT for 16 h. The mixture was concentrated and saturated $NaHCO_3$ was added until basic. The mixture was extracted with EtOAc and the combined extracts were combined and washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give ethyl 5-amino-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (930 mg,

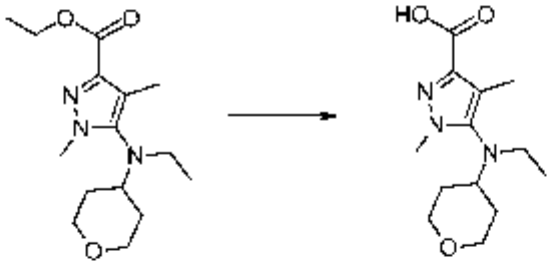
25%) as a brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 3.18 - 3.53 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.39 (q, J = 7.07 Hz, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 184.0.

c) Ethyl 5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



A solution of ethyl 5-amino-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (516 mg, 2.82 mmol) and dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (310 mg, 3.10 mmol) in DCE (25 mL) and AcOH (0.322 mL, 5.63 mmol) was stirred at RT for 20 min. To the solution was added portionwise $NaBH(OAc)_3$ (2388 mg, 11.27 mmol) and the mixture was stirred for 90 min. Acetaldehyde (0.191 mL, 3.38 mmol) was added and the reaction was stirred for 16 h, at which time it was quenched with $NaHCO_3$ and extracted with DCM. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified *via* flash column chromatography (0% to 50% EtOAc:Hex; 50g-HP- silica gel column) to give ethyl 5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (590 mg, 70.9%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 1.38 - 1.56 (m, 5 H) 2.25 (s, 3 H) 3.12 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.21 (tt, J = 10.99, 4.04 Hz, 1 H) 3.37 (td, J = 11.81, 1.39 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 4.40 (q, 2 H). MS(ES) [M+H] 296.2.

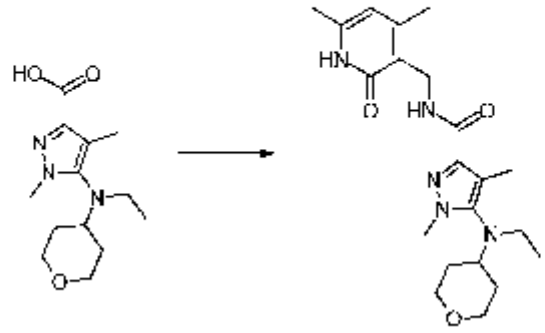
d) 5-[Ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid



A solution of ethyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (580 mg, 1.964 mmol) and 1 M NaOH (2.356 mL, 2.356 mmol) in

water (20 mL) and EtOH (20 mL) was heated at reflux for 2 h. The reaction mixture was concentrated and acidified by addition of 1 N HCl, then extracted with DCM, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give 5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (523 mg, 100%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, 3 H) 1.31 - 2.00 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 3.13 (q, *J* = 7.07 Hz, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.39 (td, *J* = 11.87, 2.02 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.99 (d, *J* = 10.86 Hz, 2 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 268.1.

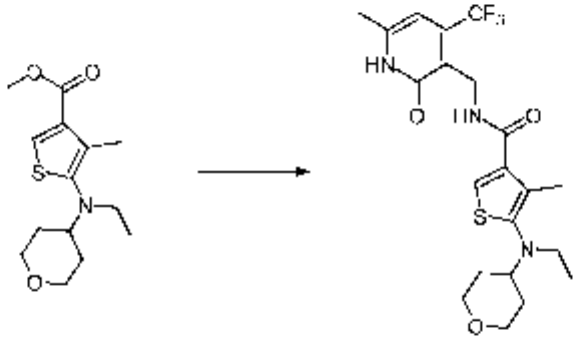
c) *N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]-5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide



5-(Ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (208 mg, 0.778 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinone (176 mg, 0.934 mmol), HOAt (212 mg, 1.556 mmol), EDC (298 mg, 1.556 mmol) and NMM (0.342 mL, 3.11 mmol) were added to DMSO (10 mL) and the mixture was stirred at RT for 16 h. Water was added and the mixture was extracted with DCM. Combined DCM extracts were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified *via* flash column chromatography (0% to 100% EtOAc:Hex, then 0% to 20% MeOH:DCM; 10g-HP-silica gel column) to give *N*-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]-5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (240 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, *J* = 7.20 Hz, 6 H) 1.32 - 1.58 (m, 4 H) 2.29 (s, 6 H) 2.37 (s, 6 H) 2.39 (s, 6 H) 3.09 (q, *J* = 7.07 Hz, 4 H) 3.18 (tt, *J* = 10.99, 4.04 Hz, 2 H) 3.35 (t, *J* = 11.37 Hz, 3 H) 3.64 (s, 5 H) 3.94 (d, *J* = 9.85 Hz, 3 H) 4.52 (d, *J* = 6.06 Hz, 3 H) 5.93 (s, 1 H) 7.91 (t, *J* = 6.06 Hz, 1 H) 12.97 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 402.3.

Example 15

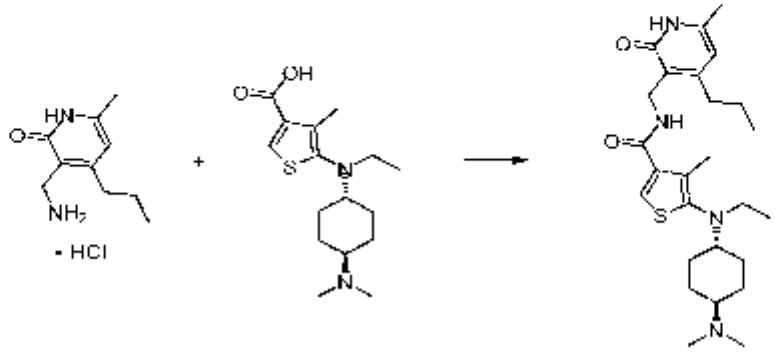
5-(Ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide



Following the general procedure of Example 6, but substituting 3-(aminomethyl)-6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1*H*)-one for 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one the title material was synthesized (30 mg, 11%) as a tan solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (br s., 1H) 8.55 (br s, 1H) 7.57 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 4.30 (d, *J* = 3.79 Hz, 2H) 3.83 (dd, *J* = 11.37, 2.53 Hz, 2H) 3.22 - 3.27 (m, 2H) 2.90 - 2.96 (m, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.15 (s, 3H) 1.69 (dd, *J* = 12.25, 1.89 Hz, 2H) 1.39 (td, *J* = 11.87, 7.83 Hz, 2H) 0.85 - 0.89 (m, 3H). MS(ES) [M+H]$^+$ 458.2.

Example 16

5-(((*trans*)-4-(Dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide

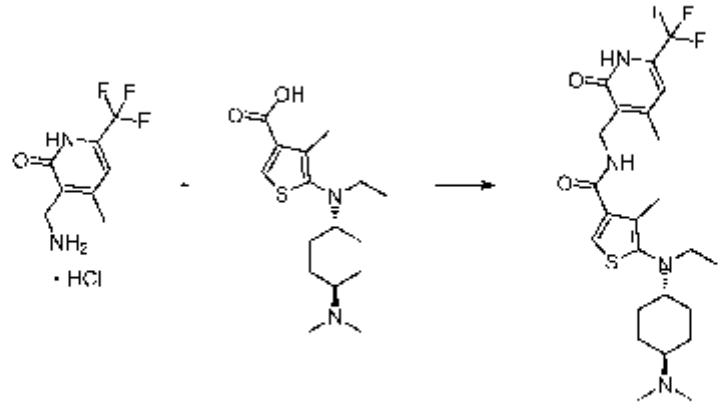


A reaction vessel was charged with the following as solids: 5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.174 g, 0.280 mmol), HOAt (0.046 g, 0.336 mmol), EDC (0.064 g, 0.336 mmol), and 3-(aminomethyl)-6-methyl-4-propylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.079 g, 0.364 mmol). DMSO (3.0 mL) was added, followed by NMM (0.185 mL, 1.681 mmol). The mixture

was stirred at RT for 4 h, at which time it was diluted with water (30 mL), cooled with an ice bath, and stirred for 15 min. Solids precipitated. The pH was adjusted to 10.9 with the addition of concentrated NH_4OH, then extracted with DCM/MeOH/NH_4OH-90/10/1 (3 x 35 mL). The combined organics were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM, pre-absorbed onto silca gel, and purified by flash column chromatography (4 g silica column; Gradient of B: 8-95%; A:DCM, B: 90/10/1 of DCM/MeOH/NH_4OH) to give 5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide (85 mg, 0.176 mmol, 62.9 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 7.92 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.08 - 2.15 (m, 12H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.56 (m, 2H), 1.11 - 1.27 (m, 4H), 1.11 (s, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^-$ 473.3.

Example 17

5-(((*trans*)-4-(Dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((4-methyl-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide

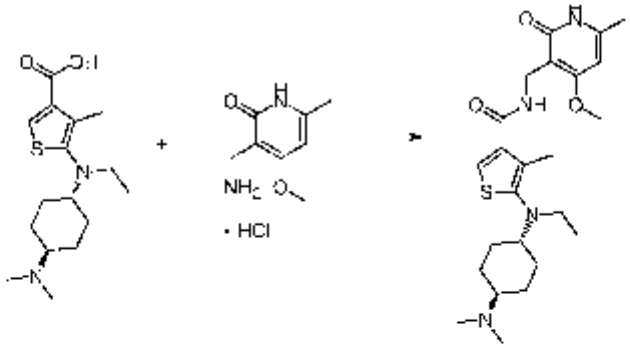


A reaction vessel was charged with the following as solids: 5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (.170 g, 0.274 mmol), HOAt (0.045 g, 0.329 mmol), EDC (0.063 g, 0.329 mmol), and 3-(aminomethyl)-4-methyl-6-(trifluoromethyl)pyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.086 g, 0.356 mmol). DMSO (3.0 mL) was added, followed by NMM (0.181 mL, 1.643 mmol) and the reaction was stirred at RT for 20 h. The stirred reaction mixture was slowly diluted with water (~12 mL) and then placed into a freezer for 30 min. The pH was

adjusted to 9.1 with concentrated NH_4OH and filtered. The solids were collected, washed with a small amount of water, and air dried for 15 min. The residue was dissolved in DCM/MeOH. Silcia gel was added and the mixture was concentrated *in vacuo* to give a free flowing solid. Purification by flash column chromatography (4 g silica column; Gradient of B: 8-100%; A:DCM, B: 90/10/1 of DCM/MeOH/NH_4OH) provided 5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((4-methyl-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide (58 mg, 0.111 mmol, 40.4 % yield) as a white solid following trituration with TBME. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (br. s., 1H), 8.24 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.91 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 2.16 (m, 9H), 2.04 (br. s., 1H), 1.84 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 2H), 1.11 - 1.21 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) MS(ESI) $[M+H]^+$ 473.3

Example 18

5-(((*trans*)-4-(Dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-*N*-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

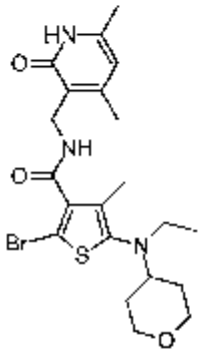


A reaction vessel was charged with the following solids: 5-((4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (24 g, 0.387 mmol), HOAt (0.063 g, 0.464 mmol), EDC (0.089 g, 0.464 mmol) and 3-(aminomethyl)-4-methoxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.095 g, 0.464 mmol). The mixture was diluted with DMF (5 mL), followed by NMM (0.170 mL, 1.546 mmol) The reaction mixture was stirred at RT until the reaction was complete (by LCMS). The mixture was diluted with water (50 mL) and basified to pH 11 with concentrated NH_4OH, at which time it was stirred for 5 min and extracted with DCM (3 x 40 mL) The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue was dissolved in DCM and purified by flash column chromatography (12 g silica

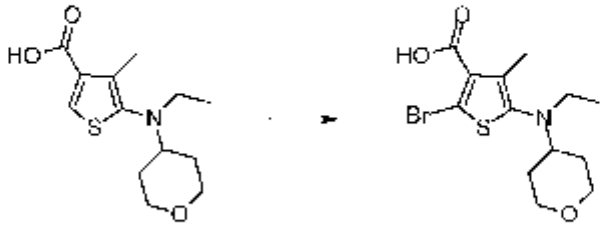
column; Gradient of B: 8-100%; A:DCM. B: 90/10/1 of DCM/MeOH/NH_4OH) to give 5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-*N*-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (57 mg, 0.118 mmol, 30.4 % yield) as a solid (from TBME). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (br. s., 1H), 7.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 - 2.74 (m, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 9H), 2.00 (td, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.07 - 1.26 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 461.

Example 19

2-Bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide



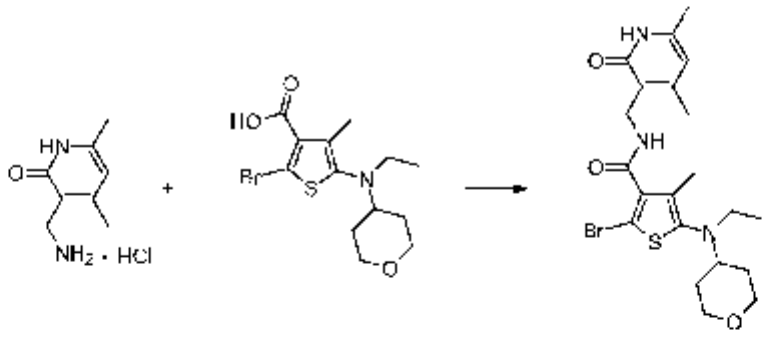
a) 2-Bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



A solution of 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.580g, 2.153 mmol) in DMF (5 mL) was treated with NBS (0.383 g, 2.153 mmol) and stirred under argon at RT for 10 min. The reaction was diluted with water (100 mL) and the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum to afford 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.808g, 1.856 mmol, 86 % yield) as a dark tar. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H)

2.91 - 3.02 (m, 2 H) 2.57 (s, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 1.65 - 1.76 (m, 2 H) 1.30 - 1.47 (m, 2 H) 0.90 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348, 350.

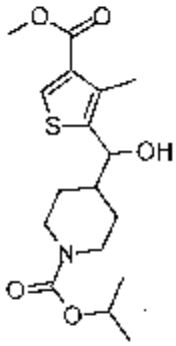
b) 2-Bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide



2-Bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.136 g, 0.391 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.081 g, 0.430 mmol), EDC (0.090 g, 0.469 mmol), and HOAt (0.064 g, 0.469 mmol) were combined in DMF (3 mL) and NMM (0.172 mL, 1.562 mmol). The reaction vessel was flushed with argon, sealed and stirred at RT for 2 h. The reaction was diluted with water (25 mL) and extracted with DCM (2 x 20 mL). The organics were washed with water and dried over $MgSO_4$. The resulting solution was concentrated to a thick orange tar and purified using an ISCO Combiflash Rf (liquid load) on 12 g silica using a gradient of $CHCl_3$: MeOH w/ 1% NH_4OH (0-5%). The product fractions were combined and concentrated to an oil that was evaporated from $CHCl_3$ to afford 2-bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (0.109g, 0.217 mmol, 55.5 % yield) as a tan solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.64 (br. s., 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 4.57 (d, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 3.90 - 4.03 (m, 2 H) 3.28 - 3.42 (m, 2 H) 2.83 - 2.99 (m, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.69 - 1.80 (m, 2 H) 1.44 - 1.65 (m, 2 H) 0.97 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H] 482, 484.

Example 20

tert-Butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidine-1-carboxylate



a) Methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate



To MeOH (100 mL) with stirring at 0 °C in an ice bath was added slowly down the side of the flask $SOCl_2$ (10 ml, 137 mmol). The flask was rinsed down with MeOH and stirred for 15 min. 4-Methylthiophene-3-carboxylic acid (5.0 g, 35.2 mmol) was added and the reaction was allowed to warm to RT and stirred overnight. The reaction heated at rellux for 4 h, at which time it was allowed to cool to RT. The reaction was evaporated under vacuum, taken up in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated to dryness to give methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (4.68 g, 30.0 mmol, 85 % yield) as a light brown oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 1.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.49 (d, J = 1.0 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 156.9.

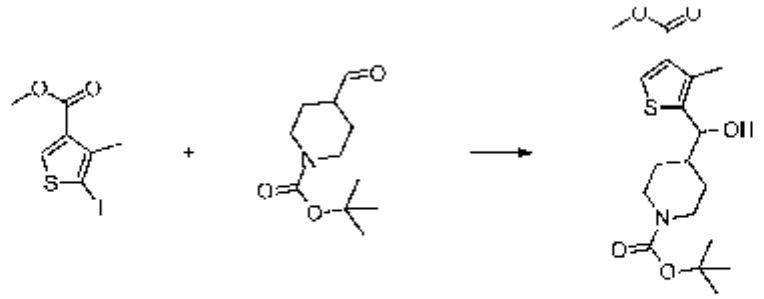
b) Methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (1.0 g, 6.40 mmol) in DMF (25 mL) was added NIS (2.5 g, 11.11 mmol). The reaction mixture was heated at 100 °C for 24 h, at which time it was allowed to cool to RT and evaporated to dryness under vacuum (to remove most of the DMF). The residue was taken up in EtOAc, washed

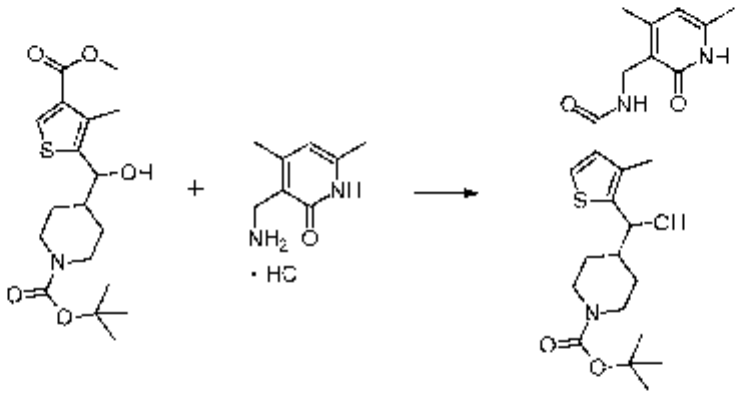
with water, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. Purification by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60g, 0 to 10% EtOAc in hexanes) gave methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.86 g, 3.05 mmol, 47.6 % yield) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 282.9.

c) *tert*-Butyl 4-(hydroxy(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



To a cooled (-78 °C) solution of methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.0 g, 3.54 mmol) in THF (20 mL) under nitrogen was added dropwise 1.3 N isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex in THF (3.0 mL, 3.90 mmol). The reaction was maintained for 1 h, at which time a solution of *N*-Boc-4-piperidinecarboxaldehyde (1.0 g, 4.69 mmol) in THF (5 mL) was added. The reaction was maintained at -78 °C for 30 min, at which time it was was quenched with 1 N HCl (5 mL) and allowed to warm to RT. The reaction was diluted with water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. Purification by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60g, 10 to 50% EtOAc in hexanes) afforded *tert*-butyl 4-(hydroxy(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate (0.84 g, 2.273 mmol, 64.1 % yield) as a white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.01 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.76 - 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.73 (m, *J* = 3.7, 3.7, 3.7, 7.9, 7.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 - 1.25 (m, 2 H), 1.24 - 1.11 (m, 1 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 252.1 (-Boc -H_2O), $[M-Na]^+$ 392.2.

d) *tert*-Butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidine-1-carboxylate

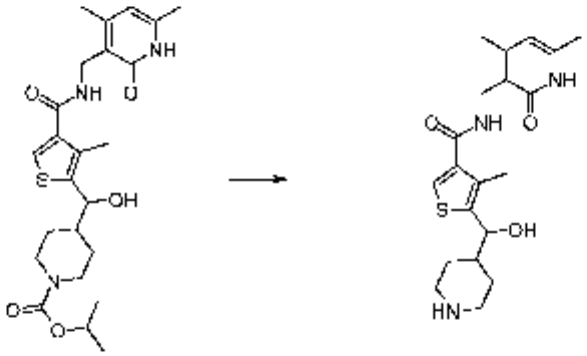


To a solution of *tert*-butyl 4-(hydroxy(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate (0.83 g, 2.246 mmol) in MeOH (25 mL) was added 1 N NaOH (5 mL, 5.00 mmol). The reaction was heated at 70 °C for 4 h, at which time it was concentrated under vacuum, acidified with 1 N HCl (5.0 mL), extracted with DCM, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum.

To the above residue was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.45 g, 2.385 mmol), HOAt (0.31 g, 2.278 mmol) and DCM (25 mL). The resultant suspension was broken up with a stir rod and then NMM (270 µL, 2.456 mmol) was added, followed by EDC free base (0.42 g, 2.71 mmol). The reaction was stirred overnight. The suspension was filtered free of insolubles and rinsed with a small volume of DCM. The clear filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60g, 2 to 10% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The residue was triturated with 10% MeOH/H_2O, filtered and dried under vacuum to give *tert*-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidine-1-carboxylate (0.82 g, 1.675 mmol, 74.6 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (br. s., 1 H), 7.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 3.3, 7.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.16 (m, 2 H), 4.02 - 3.85 (m, 2 H), 2.70 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.67 - 1.55 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 1.19 - 1.01 (m, *J* = 3.8, 12.4, 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 2 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 490.3.

Example 21

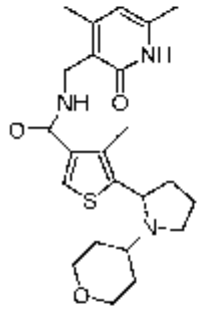
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(hydroxy(piperidin-4-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



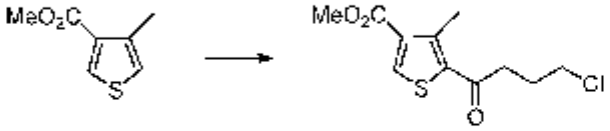
To *tert*-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidine-1-carboxylate (750 mg, 1.532 mmol) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (15 mL, 494 mmol) and MeOH (2 mL). The reaction was stirred at RT for 30 min and then evaporated to dryness under vacuum. The remaining mixture was basified with 1 N Na_2CO_3, extracted with 10% MeOH in DCM (2x), washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix SF25-60g, 20 to 100% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The fractions containing product were combined, evaporated to dryness, triturated with Et_2O, filtered and dried under vacuum to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(hydroxy(piperidin-4-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (47 mg, 0.121 mmol, 7.88 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.52 (br. s., 1 H), 4.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.15 (m, 2 H), 3.02 - 2.79 (m, 2 H), 2.43 - 2.28 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.88 - 1.62 (m, 2 H), 1.57 - 1.46 (m, 1 H), 1.28 - 1.18 (m, 1 H), 1.17 - 1.01 (m, 2 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 390.1.

Example 22

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxamide

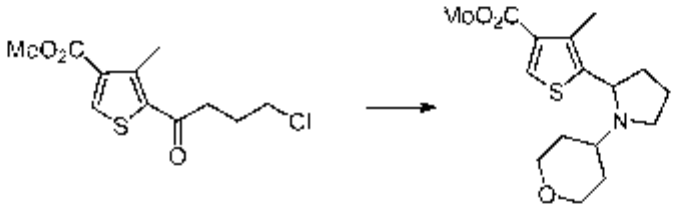


a) Methyl 5-(4-chlorobutanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (1.2 g, 7.68 mmol) in nitromethane (20 mL) were added 4-chlorobutanoyl chloride (0.946 mL, 8.45 mmol) and $Zn(OTf)_2$ (0.279 g, 0.768 mmol), and the mixture was stirred at RT for 20 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and treated with 10% $NaHCO_3$ aqueous solution. The organic layer was collected, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give methyl 5-(4-chlorobutanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (850 mg) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (s, 3 H), 2.24 (quin, J = 6.57 Hz, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 3.09 (t, J = 6.95 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 6.19 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 8.25 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 261.0.

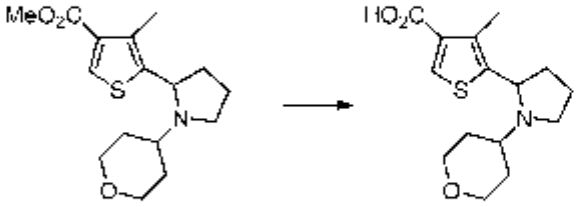
b) Methyl 4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 5-(4-chlorobutanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (180 mg, 0.690 mmol) in MeOH (3 mL) were added tetrahydro-2*H*-pyran-4-amine (419 mg, 4.14 mmol) and AcOH (0.040 mL, 0.690 mmol). The mixture was stirred at RT for 1 h, at which time $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.071 mmol) was added. The mixture was heated at

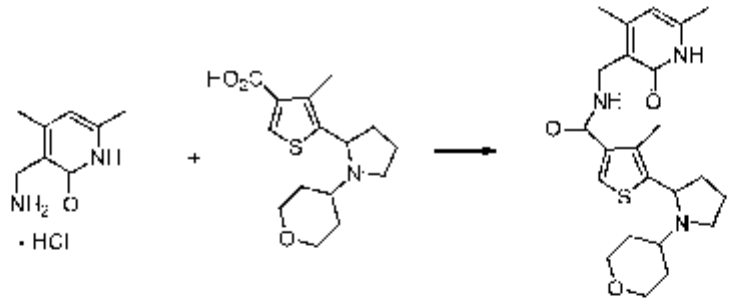
reflux for 18 h, at which time it was quenched with water, neutralized with 10% aqueous $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give methyl 4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxylate (41 mg) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 1.99 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 - 2.98 (m, 7 H), 3.01 - 3.59 (m, 4 H), 3.73 - 3.96 (m, 3H), 4.12 (d, J = 6.80 Hz, 3 H), 4.65 (br s., 1 H), 8.23 (br s , 1 H) MS(ES) $[M-H]^+$ 310.1.

c) 4-Methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxylic acid



To a solution of methyl 4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxylate (40 mg, 0.129 mmol) in MeOH (2 mL) was added NaOH (0.032 mL, 0.129 mmol), and the mixture was stirred at RT for 20 h. The mixture was purified using reverse-phase HPLC to give 4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxylic acid (30 mg) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 1.60 - 1.80 (m, 3 H), 1.83 - 2.16 (m, 4 H), 2.34 - 2.49 (m, 4 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H), 3.88 - 4.07 (m, 2 H), 4.68 (t, J = 7.33 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 296.1.

d) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxamide

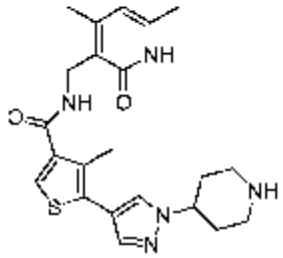


To a solution of 4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxylic acid (30 mg, 0.102 mmol) in DMSO (2 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-

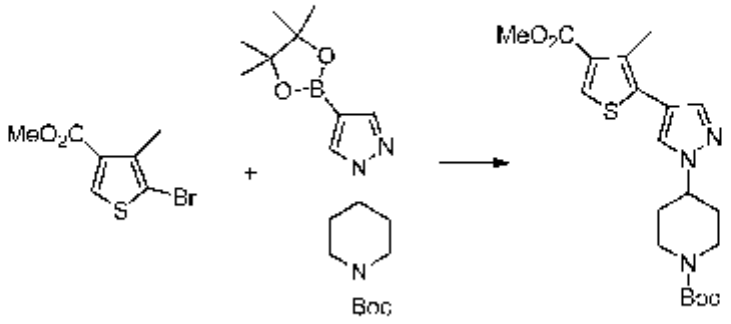
dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (24.91 mg, 0.132 mmol), NMM (0.067 mL, 0.609 mmol), HOAt (27.6 mg, 0.203 mmol), and EDC (38.9 mg, 0.203 mmol), and the mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction mixture was purified using reverse-phase HPLC. The fractions containing the product were combined, treated with 1 N HCl and concentrated to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxamide (17 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 1.76 - 1.90 (m, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 2.23 - 2.33 (m, 3 H), 2.40-2.59 (m, 6H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 3.38 - 3.60 (m, 4 H), 3.64 - 3.76 (m, 1 H), 3.92 - 4.13 (m, 2 H), 5.18 - 5.31 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 430.2

Example 23

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide



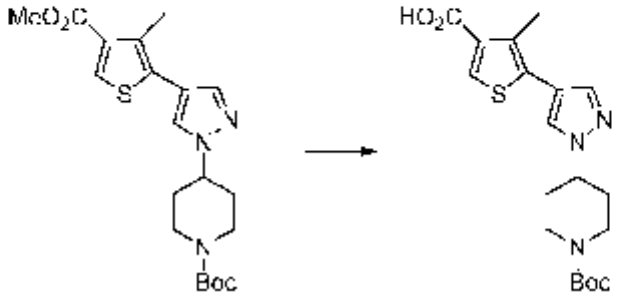
a) *tert*-Butyl 4-(4-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate



To a 10-mL microwave tube were added methyl 5-bromo-4-methylthiophene-3-carboxylate (150 mg, 0.638 mmol), *tert*-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (313 mg, 0.829 mmol), DMF (4 mL), and 2 M Na_2CO_3 aqueous solution (1.436 mL, 2.87 mmol), and the mixture was degassed for 5 min by bubbling N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (73.7 mg, 0.064 mmol) was added and the tube was sealed. The mixture was heated at 80 °C under microwave conditions for 90

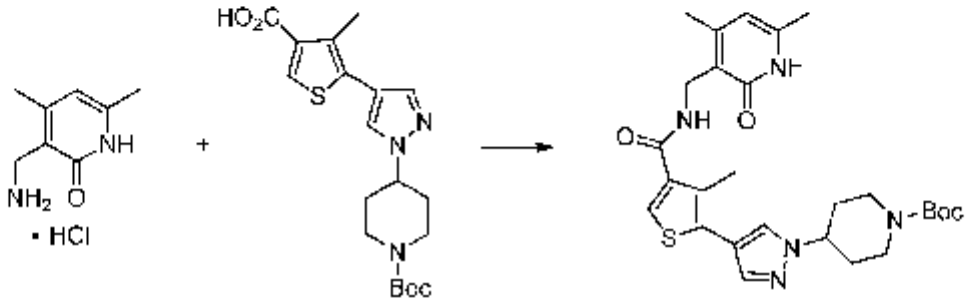
min. The mixture was cooled, diluted with water, and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 100% EtOAc/hexanes) to give *tert*-butyl 4-(4-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (240 mg) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 - 1.54 (s, 9 H), 1.97 (qd, *J* = 12.25, 4.42 Hz, 2 H), 2.20 (dd, *J* = 12.13, 2.02 Hz, 2 H), 2.45 - 2.56 (m, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 3.85 - 3.91 (m, 3 H), 4.24 - 4.42 (m, 3 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 1 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 406.2.

b) 5-(1-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



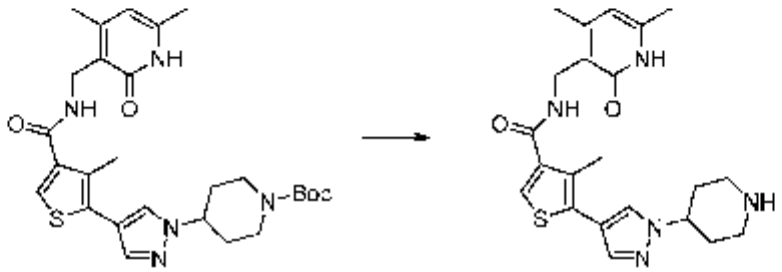
To a solution of *tert*-butyl 4-(4-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (240 mg, 0.592 mmol) in MeOH (4 mL) was added 4 M NaOH (0.740 mL, 2.96 mmol), and the mixture was stirred at RT for 18 h. The mixture was concentrated to removed MeOH and the residue was acidified using 1 N HCl and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was dried under vacuum to give 5-(1-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (195 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 - 1.57 (m, 9 H), 1.98 (qd, *J* = 12.25, 4.42 Hz, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.93 (br. s., 2 H), 4.21 - 4.43 (m, 3 H), 7.57 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 392.1.

c) *tert*-Butyl 4-(4-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of 5-(1-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (187 mg, 0.478 mmol) in DMSO (3 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (117 mg, 0.621 mmol), NMM (0.263 mL, 2.388 mmol), EDC (183 mg, 0.955 mmol), and HOAt (130 mg, 0.955 mmol), and the mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction mixture was quenched with water. The precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give *tert*-butyl 4-(4-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (240 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (s, 9 H), 1.82 (qd, J = 12.21, 4.55 Hz, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.83 - 3.03 (m, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 4.25 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.34 - 4.49 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.00 - 8.15 (m, 2 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 526.4.

d) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide

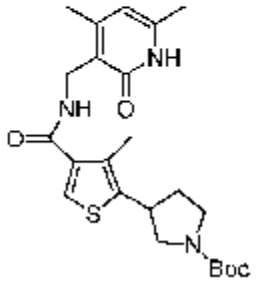


To a suspension of *tert*-butyl 4-(4-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (45 mg, 0.086 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was added 4 M HCl in 1,4-dioxane (0.5 mL, 2.000 mmol), and the mixture was stirred at RT for 1 h. The mixture was concentrated

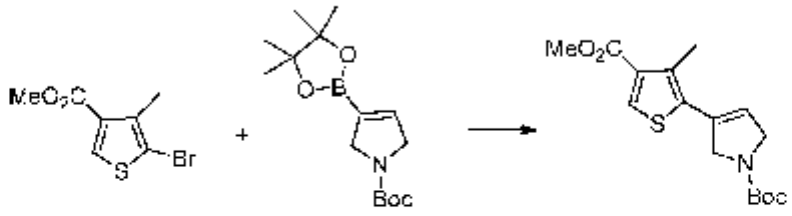
and the residue was purified using reverse-phase HPLC. The fractions containing the product were combined, treated with 1 N HCl and concentrated to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide (32 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 - 2.27 (m, 10 H), 2.29 - 2.33 (m, 3 H), 2.98 - 3.13 (m, 2 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 4.26 (d, J = 4.55 Hz, 2 H), 4.54 (tt, J = 9.95, 4.96 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.13 - 8.26 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 426.2

Example 24

tert-Butyl 3-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



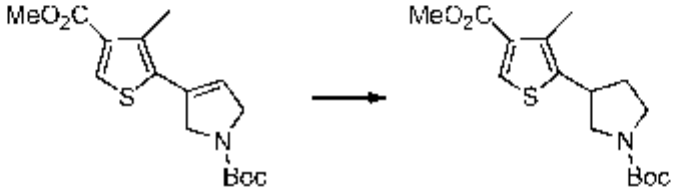
a) *tert*-Butyl 3-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate



To a 30-mL microwave tube were added methyl 5-bromo-4-methylthiophene-3-carboxylate (500mg, 2.127 mmol), *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (816 mg, 2.76 mmol), DMF (14 mL), and 2 M Na_2CO_3 (4.79 mL, 9.57 mmol), and the mixture was degassed for 5 min by bubbling N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (246 mg, 0.213 mmol) was added and the tube was sealed. The mixture was heated at 80 °C under microwave conditions for 90 min. The mixture was cooled, diluted with water, and extracted with EtOAc (3x). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give *tert*-butyl 3-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (650 mg) as a white solid. ^{1}H

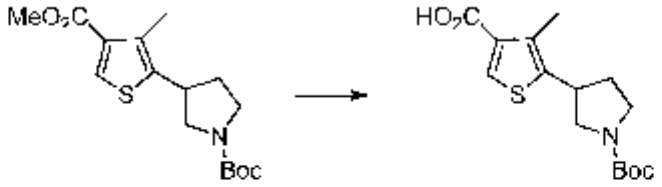
NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 2.55 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.25 - 4.57 (m, 4 H), 5.95 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 346.2.

b) *tert*-Butyl 3-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



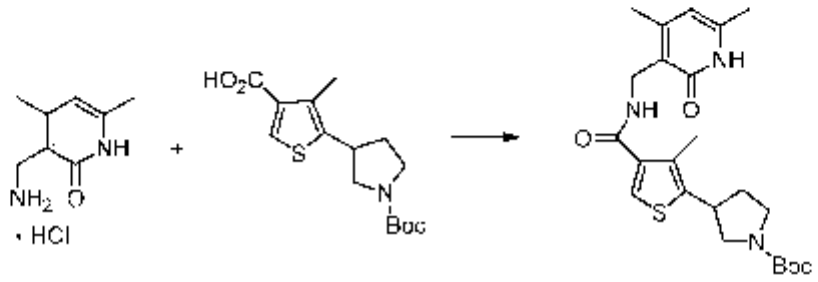
A solution of *tert*-butyl 3-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (520 mg, 1.608 mmol) in MeOH (50 mL) was hydrogenated on an H-Cube at 60 bar and 35 °C using 10% Pd/C (171 mg, 1.608 mmol) for 20 h. The reaction mixture was concentrated to give *tert*-butyl 3-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (510 mg) as pale yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 - 1.55 (m, 9 H), 2.01 (br. s., 1 H), 2.29 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.70 (m, 5H), 3.86 (s, 3 H), 7.93 - 8.02 (m, 1 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 348.1.

c) 5-(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



To a solution of *tert*-butyl 3-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (510 mg, 1.567 mmol) in MeOH (8 mL) was added 4 M NaOH (1.959 mL, 7.84 mmol), and the mixture was stirred at RT for 20 h. The mixture was concentrated. The residue was treated with water, acidified using 1 N HCl and extracted with EtOAc (3x). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was dried under vacuum to give 5-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (460 mg) as a pale brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 - 1.63 (m, 9 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.25 - 2.40 (m, 1 H), 2.45 (br. s., 3 H), 3.18 - 3.37 (m, 1 H), 3.38 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.99 (m, 3 H), 8.13 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 311.9.

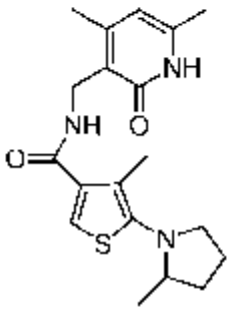
d) *tert*-Butyl 3-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



To a solution of 5-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (450 mg, 1.445 mmol) in DMSO (4 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (354 mg, 1.879 mmol), NMM (0.794 mL, 7.23 mmol), HOAt (393 mg, 2.89 mmol) and EDC (554 mg, 2.89 mmol) and the mixture was stirred at RT for 18 h. The mixture was quenched with water and the resultant precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give *tert*-butyl 3-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (590 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (d, 9 H), 1.75 - 1.92 (m, 1 H), 2.07 - 2.29 (m, 10 H), 3.02 - 3.15 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.60 - 3.82 (m, 2 H), 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.02 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H). MS(ES) [M−H]$^-$ 446.2.

Example 25

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide

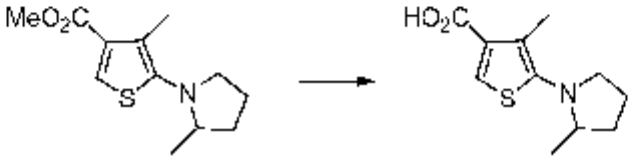


a) Methyl 4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxylate



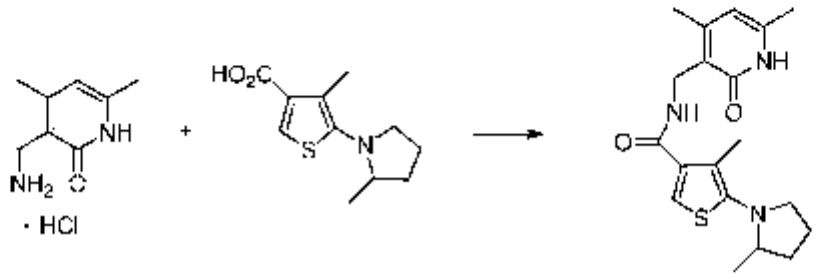
To a solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (100 mg, 0.584 mmol) in MeOH (3 mL) were added 5-chloropentan-2-one (0.802 mL, 7.01 mmol), AcOH (0.067 mL, 1.168 mmol), and $NaBH_3CN$ (184 mg, 2.92 mmol), and the mixture was heated at reflux for 4 h. The mixture was concentrated and the residue was treated with water, neutralized using 10% aqueous $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (3x). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give methyl 4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxylate (110 mg) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 - 1.11 (m, 3 H), 1.52 - 1.70 (m, 1 H), 1.80 - 2.02 (m, 2 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 2.29 - 2.41 (m, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 1 H), 3.43 (ddd, *J* = 9.09, 7.83, 5.05 Hz, 1 H), 3.79 - 3.90 (m, 3 H), 4.14 (q, 2 H), 7.72 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 240.0.

b) 4-Methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxylic acid



To a solution of methyl 4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxylate (110 mg, 0.460 mmol) in MeOH (3 mL) was added 4 M NaOH (0.575 mL, 2.298 mmol), and the mixture was heated at 40 °C for 18 h. The mixture was purified using reverse-phase HPLC to give 4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxylic acid (72 mg) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 1.06 (d, 3 H), 1.52 - 1.69 (m, 1 H), 1.83 - 2.05 (m, 2 H), 2.09 - 2.24 (m, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 3 H), 2.85 (td, *J* = 8.72, 7.07 Hz, 1 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 3.43 (ddd, *J* = 9.09, 7.83, 5.05 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 225.9.

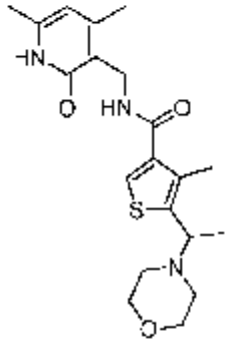
c) *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide



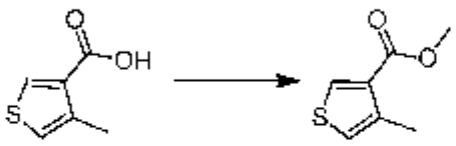
To a solution of 4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxylic acid (68 mg, 0.302 mmol) in DMSO (2 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (74.0 mg, 0.392 mmol), NMM (0.199 mL, 1.811 mmol), EDC (116 mg, 0.604 mmol) and HOAt (82 mg, 0.604 mmol), and the mixture was stirred at RT for 18h. The reaction mixture was purified using reverse-phase HPLC to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide (41 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (d, 3 H), 1.44 - 1.60 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 2 H), 2.04 - 2.22 (m, 10 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 3.07 - 3.22 (m, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 1 H), 4.23 (d, J = 5.31 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 1 H), 7.94 (t, J = 4.93 Hz, 1 H) 11.48 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 360.2.

Example 26

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxamide

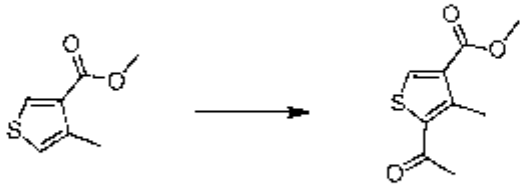


a) Methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate



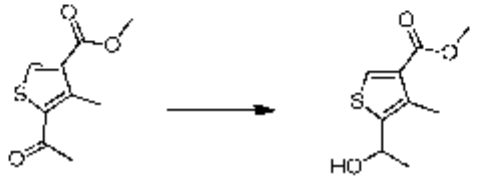
To a 250 mL round bottom flask were added 4-methylthiophene-3-carboxylic acid (5.0 g, 35.2 mmol) and MeOH (75 mL), followed by H_2SO_4 (9.37 mL, 176 mmol) dropwise. The mixture was heated at 72 °C for 4 h. The reaction was allowed to cool, diluted with EtOAc/Et_2O (1/2) and extracted with 1 N HCl/brine (1/2). The organics were dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated to give methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (4.3 g, 27.5 mmol, 78 % yield) as a tan oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 3.28 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J = 3.41, 1.14 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 156.9.

b) Methyl 5-acetyl-4-methylthiophene-3-carboxylate



A mixture of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (0.5 g, 3.20 mmol), nitromethane (5 mL), $In(OTf)_3$ (0.090 g, 0.160 mmol), $LiClO_4$ (0.409 g, 3.84 mmol) and Ac_2O (0.302 mL, 3.20 mmol) was heated at 50 °C for 40 min. Water was added to the reaction and the solution was separated. The water was extracted with DCM and the organics were washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated to give methyl 5-acetyl-4-methylthiophene-3-carboxylate (549 mg, 2.63 mmol, 82 % yield) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 198.9.

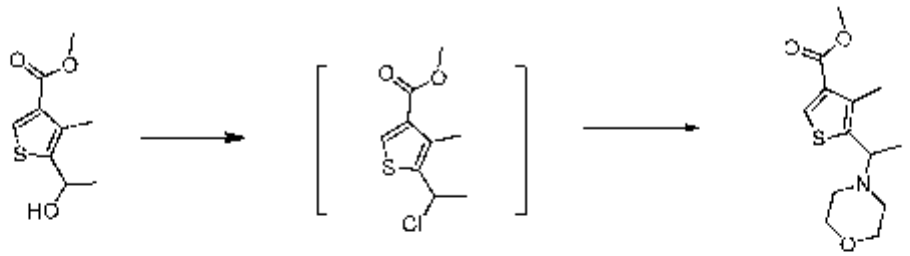
c) Methyl 5-(1-hydroxyethyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a cooled (0 °C) solution of methyl 5-acetyl-4-methylthiophene-3-carboxylate (300 mg, 1.513 mmol) in THF (15 mL) was added $NaBH_4$ (34.4 mg, 0.908 mmol). The reaction was allowed to warm to RT and was stirred for 25 h. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organics were evaporated. Purification by silica gel chromatography (Varian 971FP, 0-30% EtOAc/hexanes, SF25-

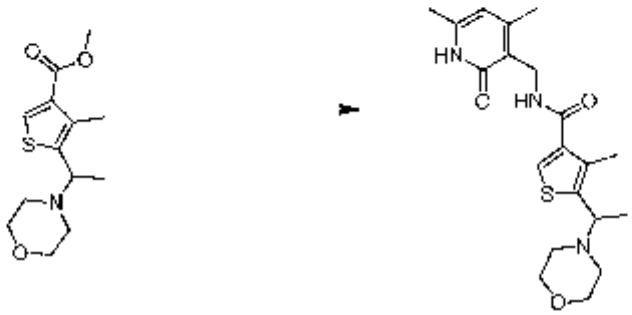
40g, 15 min) provided methyl 5-(1-hydroxyethyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (250 mg, 1.256 mmol, 82 % yield) as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1 H) 5.23-5.30 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 1.97 (br. s., 1 H) 1.58 (d, J = 6.32 Hz, 3 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 182.9, 200.9.

d) Methyl 4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxylate



To a solution of methyl 5-(1-hydroxyethyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (190 mg, 0.949 mmol) in DCM (5 mL) was added $SOCl_2$ (1.898 mL, 3.80 mmol). The reaction was stirred at RT for 4 h. The mixture was evaporated and evaporated again from DCM. A solution of morpholine (0.331 mL, 3.80 mmol) in CH_3CN (5.00 mL) was added to the crude evaporated material. The reaction was stirred at 65 °C for 1 h, at which time it was allowed to cool to RT and was stirred overnight. The reaction was evaporated and the residue was suspended in EtOAc. A solid formed and was filtered. The filtrate was evaporated. Purification by reverse phase Gilson HPLC (2-40% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 Column 75 x30mm ID S-5um, 12nM Column 5 min) provided methyl 4-methyl-5-(1-morpholinoethyl) thiophene-3-carboxylate (180 mg, 0.668 mmol, 70.4 % yield) as a clear oil after isolation and extraction into 20% MeOH/EtOAc from saturated aqueous $NaHCO_3$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.55 (t, J = 4.67 Hz, 4 H) 2.42 - 2.49 (m, 2 H) 2.31 - 2.38 (m, 5 H) 1.28 (d, J = 6.57 Hz, 3 H) H). MS(ES) [M+H] 270.0.

e) *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxamide

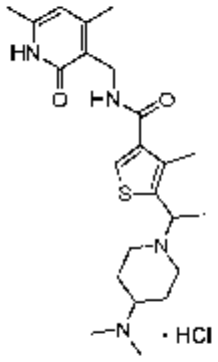


A mixture of methyl 4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxylate (180 mg, 0.668 mmol), MeOH (5 mL), and 5 N NaOH (1.337 mL, 6.68 mmol) was heated at 45 °C overnight. The reaction was allowed to cool to RT and neutralized with 6 N HCl (1.114 mL, 6.68 mmol). The reaction mixture was evaporated and evaporated again from DCM

To a solution of the crude residue in DMSO (5.00 mL) was added NMM (0.367 mL, 3.34 mmol) and 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one (153 mg, 1.002 mmol), followed by EDC (192 mg, 1.002 mmol), HOBT (154 mg, 1.002 mmol) and more NMM (0.367 mL, 3.34 mmol). The reaction stirred at RT for 3 h. Purification by reverse phase HPLC (5-55% CH_3CN/water + 0.1% TFA, YMC ODS-A C18 Column 75x30 mm ID S-5um, 12 nM Column 6 min) provided the desired crude product, which was isolated by extracting the desired clean fractions with 10% MeOH/EtOAc from saturated aqueous $NaHCO_3$, evaporating the organics, and filtering from 2 mL 10% MeOH/water to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxamide (65 mg, 0.159 mmol, 23.72 % yield) as a solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 7.98 (t, *J* = 5.05 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 3.71 (d, *J* = 6.57 Hz, 1 H) 3.54 (t, *J* = 4.55 Hz, 4 H) 2.31 - 2.48 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.26 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 390.2.

Example 27

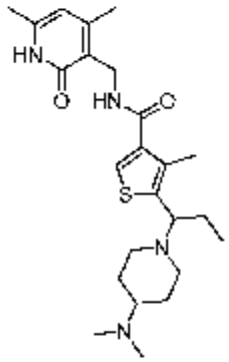
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride



Following the general procedures of Example 26, but substituting *N*,*N*-dimethylpiperidin-4-amine for morpholine in Step d, *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (50 mg, 0.098 mmol, 34.0 % yield) was isolated as its hydrochloride salt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 1.73 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.15 - 2.28 (m, 7 H) 2.34 (s, 3 H) 2.62 - 2.69 (m, 6 H) 2.76 - 2.84 (m,1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 3.33 (br. s , 1 H) 3.42 (d, *J* = 11.12 Hz, 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 2 H) 4.93 (d, *J* = 5.56 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.14 (t, *J* = 4.93 Hz, 1 H) 11.55 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]$^+$ 216.1, 431.3.

Example 28

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

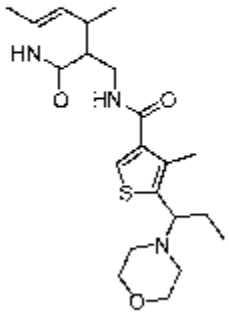


Following the general procedure of Example 26, but substituting propionic anhydride for Ac_2O in Step b and *N*,*N*-dimethylpiperidin-4-amine for morpholine in Step d, *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-

(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (65 mg, 0.139 mmol, 25.04 % yield) was isolated as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 7.99 (t, J = 5.05 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, J = 5.05 Hz, 2 H) 3.66 (dd, J = 8.84, 5.31 Hz, 1 H) 2.96-3.01 (m, 1 H) 2.76-2.82 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 9 H) 1.85 - 1.97 (m, 4 H) 1.63-1.72 (m, 2 H) 1.49 - 1.56 (m, 1 H) 1.20-1.39 (m, 2 H) 0.73 (t, J = 7.33 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^-$ 445.3.

Example 29

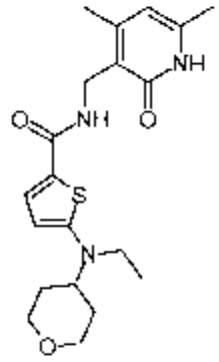
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinopropyl)thiophene-3-carboxamide



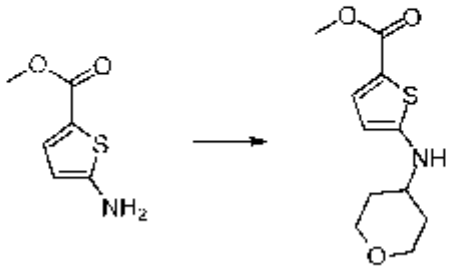
Following the general procedure of Example 13, *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinopropyl)thiophene-3-carboxamide (75 mg, 0.177 mmol, 20.85 % yield) was isolated as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (br. s., 1 H) 8.00 (t, J = 5.05 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.23 (d, J = 5.05 Hz, 2 H) 3.61 (dd, J = 9.09, 4.80 Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 4 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.93 (ddd, J = 13.07, 7.39, 5.05 Hz, 1 H) 1.49 (ddd, J = 13.39, 8.97, 7.45 Hz, 1 H) 0.72 (t, J = 7.33 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 404.2.

Example 30

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxamide

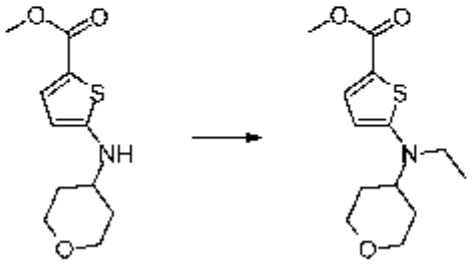


a) Methyl 5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylate



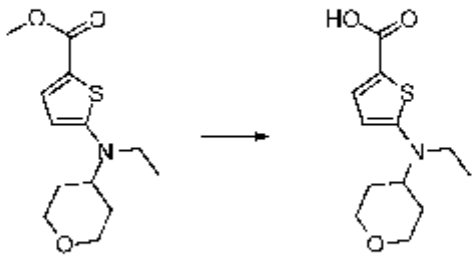
To a solution of methyl 5-aminothiophene-2-carboxylate (4.5 g, 28.6 mmol) in DCM (80 mL) was added dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one (2.64 mL, 28.6 mmol), AcOH (1.639 mL, 28.6 mmol), and $NaBH(OAc)_3$ (8.49 g, 40.1 mmol). The mixture was stirred at RT for 18 h and then quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layer was washed with brine, then dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude was purified by silica gel chromatography (Biotage SNAP 100g, 10-50% EtOAc/hexanes, R_f 0.50 (50% EtOAc/hexanes)) to provide methyl 5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylate (4.80 g, 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 2.08 - 2.16 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.51 (td, *J* = 11.62, 2.02 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 - 4.07 (m, 2 H), 4.33 - 4.51 (m, 1 H), 5.97 (d, *J* = 4.29 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 4.04 Hz, 1 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 241.9.

b) Methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylate



To a solution of methyl 5-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylate (2.8 g, 11.6 mmol) in DCM (40 mL) was added acetaldehyde (1.965 mL, 34.8 mmol), AcOH (0.664 mL, 11.6 mmol), and $NaBH(OAc)_3$ (4.92 g, 23.2 mmol). The mixture was stirred at RT for 66 h, then quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude was purified by silica gel chromatography (Biotage SNAP 100g, 0-40% EtOAc/hexanes, R_f 0.38 (25% EtOAc/hexanes)) to provide methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylate (2.27 g, 73%) ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 1.24 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 3.41 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 6.01 (d, J = 4.29 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 4.55 Hz, 1 H). MS(ES) [M+H] 270.4.

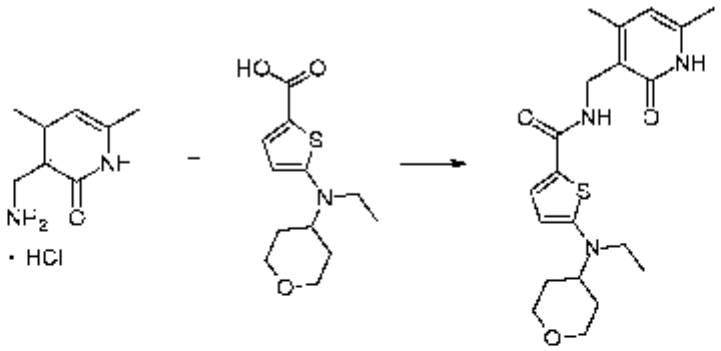
c) 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylic acid



To a solution of methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylate (810 mg, 3.01 mmol) in THF (18 mL) was added LiOH (9.02 mL, 9.02 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h and then stirred at 80 °C for 18 h. After concentration, the residue was suspended in water and acidified with 6 M HCl. 2-Methyltetrahydrofuran was added to the acidified mixture and the layers were separated. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to provide 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylic acid (600 mg, 78%). ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (t, J = 6.95 Hz, 3 H), 1.65 - 1.81 (m, 4 H), 3.29 - 3.34 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 2 H), 5.99 (d, J = 4.29 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.29 Hz, 1 H), 12.00 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 255.9.

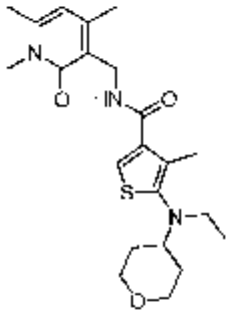
d) *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxamide



To a solution of 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxylic acid (100 mg, 0.39 mmol) in THF (9 mL) was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (73.6 mg, 0.39 mmol), DIPEA (0.136 mL, 0.78 mmol), EDC (90 mg, 0.47 mmol), and HOBt (72.0 mg, 0.47 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 h and then concentrated. The residue was dissolved in DMSO and purified by reversed-phase HPLC [Phenomenex Luna 5 µm C18, 50 X 30 mm, 10-90% CH_3CN (0.1% TFA)/water (0.1% TFA)]. The fractions containing the desired product were combined and passed through a PL-HCO3 MP SPE cartridge. The eluate was partially concentrated to precipitate the product which was filtered and rinsed with water to provide *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxamide (50 mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 1.22 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 1.79 - 1.88 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.46 - 3.57 (m, 2 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 5.93 (d, J = 4.29 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 390.3.

Example 31

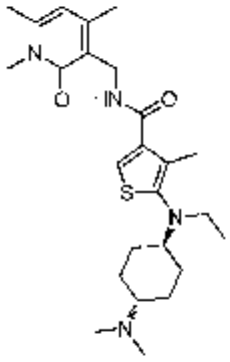
5-(Ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide



To a mixture of 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.10 g, 0.334 mmol), HOAt (0.055 g, 0.401 mmol), EDC (0.077 g, 0.401 mmol), and 3-(aminomethyl)-1,4,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.074 g, 0.368 mmol) in DMF (3 mL) was added NMM (0.147 mL, 1.337 mmol) *via* syringe. The reaction mixture was stirred at RT for 3 days, at which time it was diluted with water (50 mL). Concentrated NH_4OH (1 mL) was added and the mixture was stirred for 15 min, then placed into a freezer for 20 min. The solids were filtered, washed with water, air-dried for 5 min, and dried in a vacuum oven for 4 h to give 5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide (105 mg, 0.246 mmol, 73.8 % yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H) 1.38 (qd, *J* = 12.00, 4.42 Hz, 2 H) 1.61 - 1.74 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 3 H) 3.20 - 3.29 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.82 (dd, *J* = 11.62, 2.53 Hz, 2 H) 4.26 (d, *J* = 5.05 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.95 (t, *J* = 5.18 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 418.2.

Example 32

5-(((*trans*)-4-(Dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide



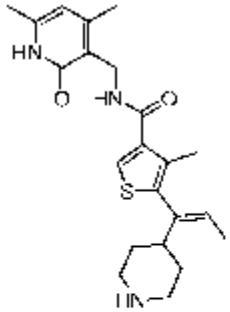
To a mixture of 5-((4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.24 g, 0.387 mmol), HOAt (0.063 g, 0.464 mmol), EDC (0.089 g, 0.464 mmol), and 3-(aminomethyl)-1,4,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.086 g, 0.425 mmol) in DMF (5 mL) was added NMM (0.170 mL, 1.546 mmol) *via* syringe. The reaction mixture was stirred at RT overnight, at which time it was diluted with water (50 mL) and basified to pH 11 with concentrated NH_4OH. The mixture was stirred for 5 min and extracted with DCM (3 x 40 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was dried under vacuum for 2 h, at which time it was dissolved in a small amount of DCM. Silica gel was added and the mixture dried under vacuum for 1 h. Purification of the residue (12 g Isco silica column; Gradient B: 8-95 %, A:DCM, B: 90/10/1 of DCM/MeOH/NH4OH) gave a yellow solid (131 mg; mixture of *trans/cis* isomers).

The residue was further purified by preparative HPLC (Gilson; Sunfire 30x75mm column; Gradient B: 10-45%, A: water + 0.1% TFA, B: CH_3CN + 0.1% TFA). The resultant residue was dissolved in DCM and treated with 90/10/1 DCM/MeOH/NH_4OH and silca gel. The solvent was removed *in vacuo* to give a free flowing solid, which was purified by column chromatography (4 g Isco silica column; Gradient B: 25-100%, A: DCM, B: 90/10/1 of DCM/MeOH/NH_4OH) to afford 5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide (53 mg, 0.113 mmol, 29.3% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (t, J = 7.07 Hz, 3 H) 1.12 - 1.27 (m, 4 H) 1.74 - 1.82 (m, 2 H) 1.82 - 1.91 (m, 2 H) 2.09 - 2.22 (m, 13 H) 2.30 (s, 3 H) 2.67 (br. s., 1 H) 2.90 (q, J = 7.07 Hz, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 4.26 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 7.61 (s, 1

H) 7.92 (t, J = 5.18 Hz, 1 H). MS(ES) [M+H] 459.3. Additional NMR data were consistent with the assigned structure (*trans* isomer). The corresponding *cis* isomer was not isolated.

Example 33

(*E*)-*N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)prop-1-en-1-yl)thiophene-3-carboxamide

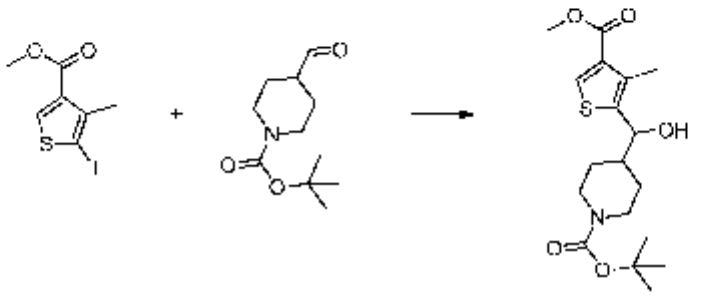


a) Methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate



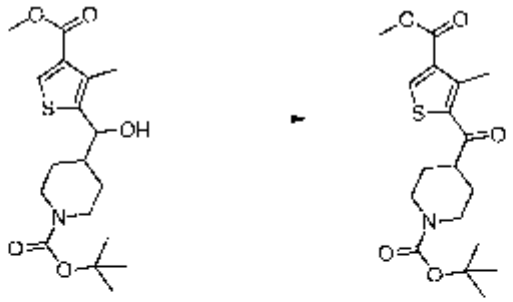
To a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (1.0 g, 6.40 mmol) in DMF (25 mL) was added NIS (2.5 g, 11.11 mmol). The reaction was stirred at 100 °C for 24 h. The reaction was evaporated to dryness under vacuum to remove most of the DMF. The remaining residue was taken up in EtOAc, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. Purification by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60 g, 0 to 10% EtOAc in hexanes) provided methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.86 g, 3.05 mmol, 47.6% yield) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 282.9.

b) *tert*-Butyl 4-(hydroxy(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate



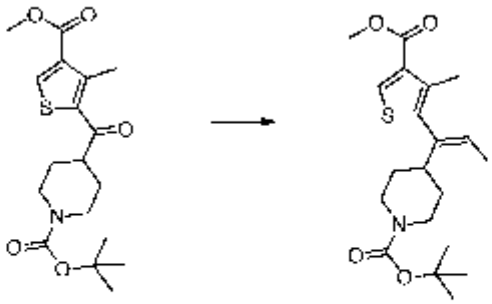
To a cooled (-78 °C) solution of methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.0 g, 3.54 mmol) in THF (20 mL) under nitrogen was added dropwise isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex 1.3 N in THF (3.0 mL, 3.90 mmol). The reaction was stirred for 1 h, at which time was added a solution of *N*-Boc-4-piperidinecarboxaldehyde (1.0 g, 4.69 mmol) in THF (5 mL). The reaction was maintained at -78 °C for 30 min, at which time it was quenched with 1 N HCl (5 mL) and allowed to warm to RT. The reaction was diluted with water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. Purification by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60 g, 10 to 50% EtOAc in hexanes) gave *tert*-butyl 4-(hydroxy(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate (0.84 g, 2.273 mmol, 64.1% yield) as a white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.01 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.76 - 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.73 (m, *J* = 3.7, 3.7, 3.7, 7.9, 7.9, 11.7 Hz, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 - 1.25 (m, 2 H), 1.24 - 1.11 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 252.1(-Boc, -H$_2$O), $[M+Na]^+$ 392.2.

c) *tert*-Butyl 4-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophene-2-carbonyl)piperidine-1-carboxylate



To a cooled (0 °C) solution of *tert*-butyl 4-(hydroxy(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate (1.7 g, 4.60 mmol) and pyridine (0.75 mL, 9.27 mmol) in DCM (40 mL) was added Dess-Martin periodinane (2.0 g, 4.72 mmol) portionwise over 30 min. The reaction was allowed to warm to RT and was stirred for 4 h. The reaction was concentrated under vacuum, taken up in EtOAc, and treated with an aqueous solution of sodium thiosulfate pentahydrate (9.0 g, 36.3 mmol) and saturated $NaHCO_3$ (50 mL). The suspension was stirred until nearly homogeneous (30 min) and filtered through a pad of Celite®. The EtOAc phase was removed, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness under vacuum. Purification by silica gel chromatography (Analogix SF25-60 g, 10 to 40% EtOAc in hexanes) gave *tert*-butyl 4-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophene-2-carbonyl)piperidine-1-carboxylate (1.05 g, 44.1% yield) as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (tt, *J* = 3.8, 11.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.88 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). MS(ES) $[M+H]^+$ $[M+Na]^+$ 390.0, 312.0 (-isobutylene).

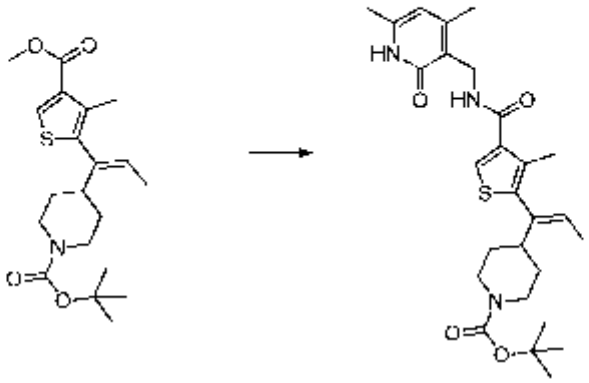
d) (*E*)-*tert*-Butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate



To a cooled (0 °C) solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (1.2 g, 3.23 mmol) in THF (10 mL) under nitrogen was added dropwise a solution of potassium *tert*-butoxide (1 N in THF, 3.2 mL, 3.20 mmol). The reaction was allowed to warm to RT and was stirred for 1 h, at which time it was cooled to -78 °C. To the now bright orange reaction was added a solution of *tert*-butyl 4-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophene-2-carbonyl)piperidine-1-carboxylate (1.0 g, 2.72 mmol) in THF (5 mL). The reaction was allowed to warm to RT and was stirred overnight. The reaction was evaporated to dryness under vacuum, taken up with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography

(Analogix, 10 to 40% EtOAc in hexanes) furnished (*E*)-*tert*-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (0.37 g, 0.975 mmol, 35.8% yield) as a clear oil (contaminated with ~10% of the *Z* olefin isomer). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.48 (dd, *J*=1.0, 6.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H). MS(ES) $[M-H]^+$ 324.1 (-isobutylene), $[M+Na]^+$ 402.0

c) (*E*)-*tert*-Butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate

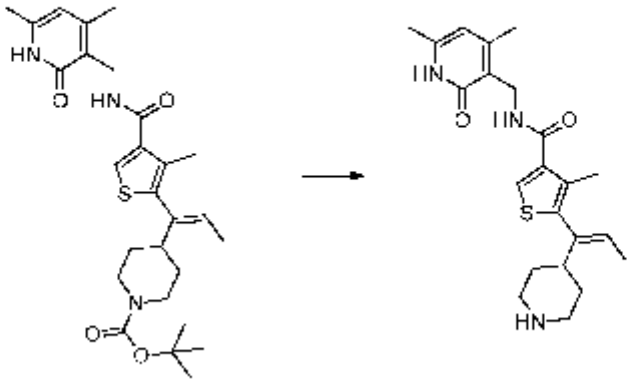


To a solution of (*E*)-*tert*-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (0.36 g, 0.949 mmol) in MeOH (15 mL) was added 1 N NaOH (3 mL, 3.00 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 4 h, at which time it was concentrated under vacuum, acidified with 1 N HCl (3.0 mL), extracted with DCM, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum.

To the resultant residue was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (200 mg, 1.060 mmol), HOAt (130 mg, 0.955 mmol) and DCM (15 mL). The suspension was broken up with a stir rod. To the stirring suspension was added NMM (120 µL, 1.091 mmol) followed by EDC free base (180 mg, 1.159 mmol). The reaction was stirred overnight, at which time the suspension was filtered free of insolubles and rinsed with a small volume of DCM. The clear filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60 g, 2 to 10% EtOH in EtOAc). The solid residue was triturated with 10% MeOH/H_2O, filtered and dried under vacuum to give (*E*)-*tert*-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(360 mg, 0.720 mmol, 76% yield) as a white solid (contaminated with ~10% of the *Z* olefin isomer). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br. s., 1H), 8.04 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.76 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.65 (br. s., 2H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.62 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (dq, *J*=4.3, 12.4 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 500.2.

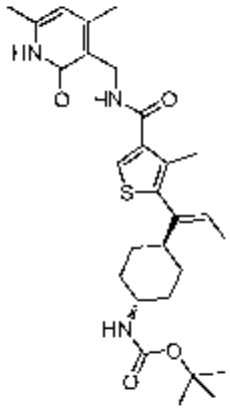
f) (*E*)-*N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)prop-1-en-1-yl)thiophene-3-carboxamide



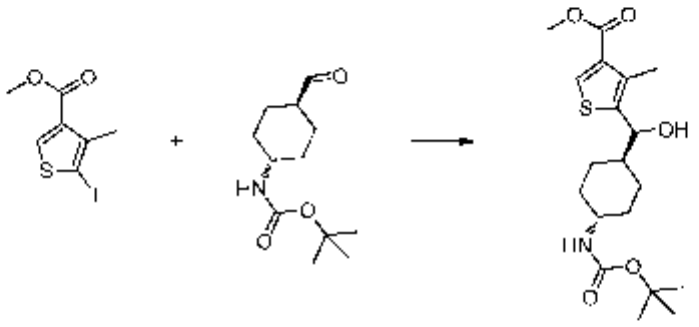
To (*E*)-*tert*-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (300 mg, 0.600 mmol) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (15 mL, 494 mmol) and MeOH (2 mL). The reaction was stirred at RT for 30 min, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The remaining material was basified with 1 N Na_2CO_3, extracted with 10% MeOH in DCM (2 x), washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix SF25-40 g, 10 to 30% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The resultant solid was triturated with Et$_2$O/pet. ether and dried under vacuum to give (*E*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)prop-1-en-1-yl)thiophene-3-carboxamide (230 mg, 0.576 mmol, 96% yield) as a white solid (contaminated with ~10% of the *Z* olefin isomer). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.77 - 5.71 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (dt, *J* = 9.0, 12.3 Hz, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 400.1.

Example 34

tert-Butyl ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)cyclohexyl)carbamate



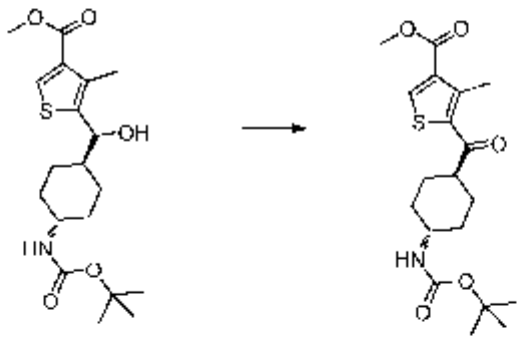
a) Methyl 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a cooled (-78 °C) solution of methyl 5-iodo-4-methylthiophene-3-carboxylate (2.0 g, 7.09 mmol) in THF (25 mL) at under nitrogen was added dropwise isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex 1.3 N in THF (6.0 mL, 7.80 mmol). The reaction was stirred for 1 h, at which time was added a solution of *tert*-butyl ((*trans*)-4-formylcyclohexyl)carbamate (2.0 g, 8.80 mmol) in THF (5 mL). The reaction was maintained at -78 °C for 45 min, at which time it was quenched with 1 N HCl (10 mL) and allowed to warm to RT. The reaction was diluted with water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. Purification by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60 g, 15 to 40% EtOAc in hexanes) furnished methyl 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.78 g, 2.034 mmol, 28.7% yield) as a white solid foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 4.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.69 - 1.56

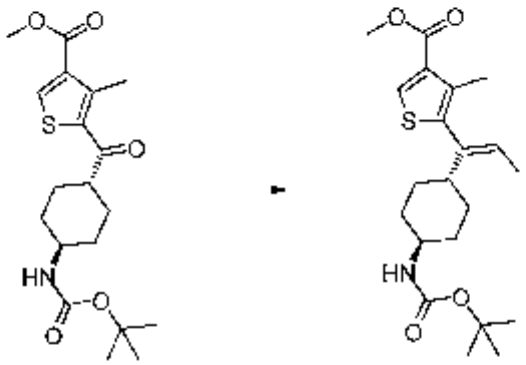
(m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 - 0.98 (m, 4H). MS(ES) $[M-H]^-$ 266.0 (-Boc, $-H_2O$), $[M-Na]^-$ 406.1.

b) Methyl 5-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexanecarbonyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



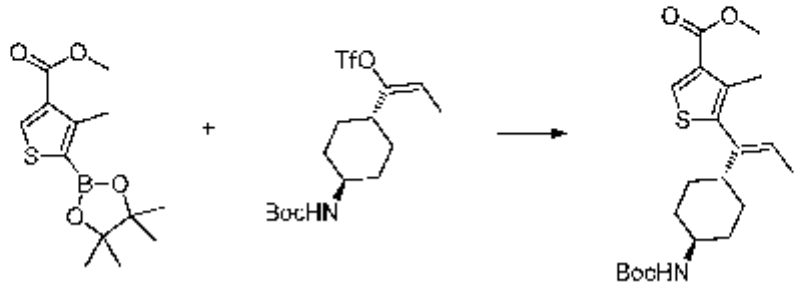
To a cooled (0 °C) solution of methyl 5-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (2.1 g, 5.48 mmol) and pyridine (0.9 mL, 11.13 mmol) in DCM (50 mL) with was added Dess-Martin periodinane (2.5 g, 5.89 mmol) portionwise over 30 min. The reaction was allowed to warm to RT and stirred for 4 h, at which time it was concentrated under vacuum, taken up in EtOAc, and treated with an aqueous solution of sodium thiosulfate pentahydrate (10.0 g, 40.3 mmol) and saturated $NaHCO_3$ (50 mL). The suspension was stirred until nearly homogeneous (30 min), at which time it was filtered through a pad of Celite®. The EtOAc phase was removed, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold column, 0 to 5% EtOAc in DCM). The resultant solid was triturated with 10% EtOAc in hexanes and dried under vacuum to give methyl 5-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexanecarbonyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.07 g, 2.80 mmol, 51.2% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (br. s., 1H), 2.89 (tt, J = 3.4, 11.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.16 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.29 - 1.17 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 326.0 (-isobutylene), [M+Na] 404.1.

c1) Methyl 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



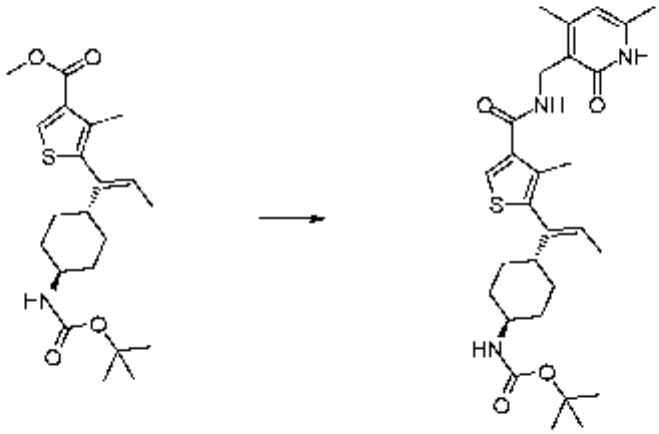
To a cooled (0 °C) solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (1.2 g, 3.23 mmol) in THF (10 mL) under nitrogen was added dropwise a solution of potassium *tert*-butoxide (1 N in THF, 3.0 mL, 3.00 mmol). The reaction was allowed to warm to RT and stirred for 1 h, at which time it was cooled to -78 °C. To the bright orange reaction was added a solution of methyl 5-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexanecarbonyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.0 g, 2.62 mmol) in THF (5 mL). The reaction was stirred for 1 h at -78 °C, allowed to warm to 0 °C in an ice bath, stirred for 1 h, and allowed to slowly warm to RT overnight. The reaction was evaporated to dryness under vacuum, taken up in EtOAc, washed with aqueous NH_4Cl and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 10 to 40% EtOAc in hexanes) provided methyl 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (480 mg, 1.220 mmol, 46.5% yield) as a clear oil (contaminated with ~10% *Z* olefin isomer). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 2H). MS(ES) $[M-H]^+$ -Boc 294.1, [M+H] -Boc +Na 306.1, [M−H] -isobutylene 338.1, [M+Na] 416.1.

c2) Alternatively, the title compound may be prepared by the following procedure:



A solution of methyl 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-3-carboxylate (3.5 g, 12.40 mmol), (E)-1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (4.81 g, 12.40 mmol), and $NaHCO_3$ (3.13 g, 37.2 mmol) in 1,4-dioxane (80 mL) and water (20 mL) was degassed (N_2). To the solution was added $Pd(PPh_3)_4$ (0.717 g, 0.620 mmol). The reaction was heated at 60 °C for 2 h, at which time it was diluted with EtOAc (30 mL). The organics were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (7 % EtOAc:hexanes) to give methyl 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (3.6 g, 8.69 mmol, 70.1 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (s, 1H), 5.68-5.88 (m, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.80-3.91 (m, 3H), 3.36 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 3H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.41-1.50 (m, 9H), 1.23-1.37 (m, 3H), 1.02-1.18 (m, 2H). MS(ES) [M+H] 200.9. MS(ES) [M+Na]⁻ 416.1

d) *tert*-Butyl ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)cyclohexyl)carbamate

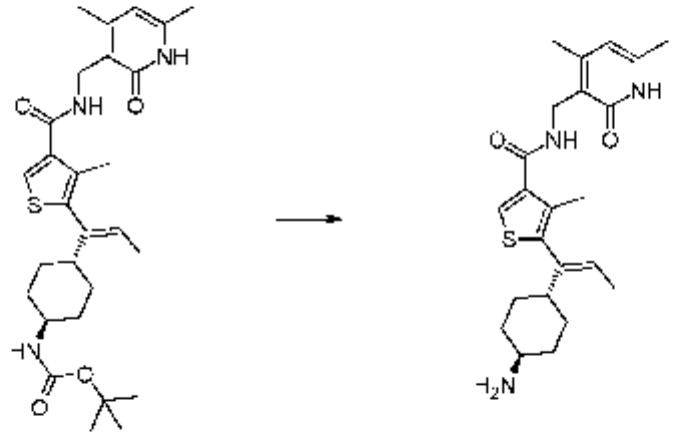


To a solution of methyl 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (470 mg, 1.194 mmol) in MeOH (25 mL) was added 1 N NaOH (4.0 mL, 4.00 mmol). The reaction was heated at reflux for 6 h, at which time it was concentrated under vacuum, acidified with 1 N HCl (4.0 mL), extracted with DCM, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum.

To the residue was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (250 mg, 1.325 mmol), HOAt (170 mg, 1.249 mmol) and DCM (25.00 mL). The suspension was broken up with a stir rod. To the stirring suspension was added NMM (150 µL, 1.364 mmol), followed by EDC free base (220 mg, 1.417 mmol). The reaction was stirred overnight, at which time the suspension was filtered free of insolubles and rinsed with a small volume of DCM. The clear filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography (Analogix, Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 to 10% EtOH in EtOAc). The resultant solid was triturated with 10% MeOH/H_2O, filtered and dried under vacuum to give *tert*-butyl ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)cyclohexyl)carbamate (430 mg, 0.837 mmol, 70.1% yield) as a white solid (contaminated with ~13% of the *Z* olefin isomer). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.73 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.10 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.23 - 1.09 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 514.3.

Example 35

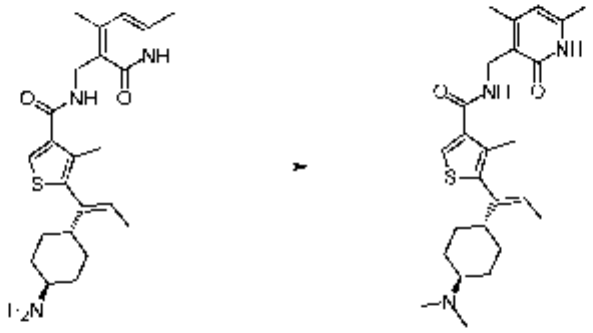
5-((*E*)-1-((*trans*)-4-Aminocyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



To *tert*-butyl ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)cyclohexyl)carbamate (390 mg, 0.759 mmol) in MeOH (1 mL) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (20 mL, 80 mmol). The reaction was stirred for 45 min, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The resultant solid was dissolved in MeOH (5 mL), basified with 1 N Na_2CO_3 (3 mL) and evaporated to dryness under vacuum. The residue was triturated with 10% MeOH in DCM, filtered free of insoluble materials, rinsed with 10% MeOH in DCM and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-40 g, 10 to 25% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The pure fractions were combined, evaporated to dryness, triturated with Et_2O/pet. ether, filtered and dried under vacuum to give 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminocyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (310 mg, 0.750 mmol, 99% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.72 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 2H). MS(ES) [M+H] 414.1.

Example 36

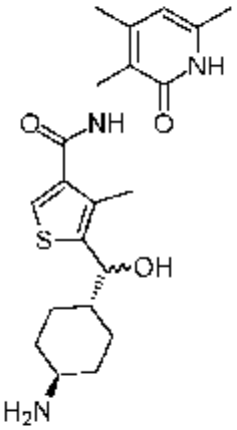
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



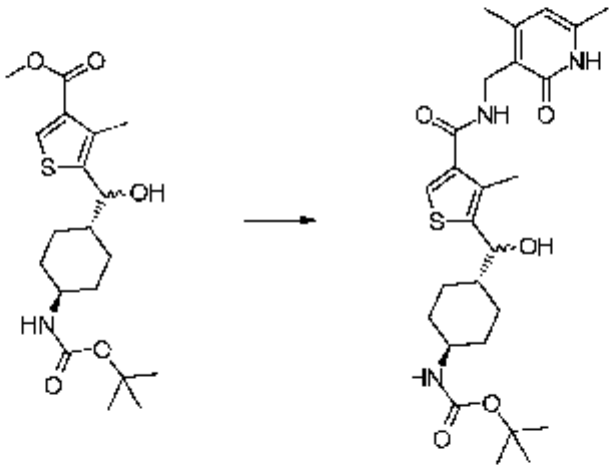
To a solution of 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminocyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (300 mg, 0.725 mmol) in MeOH (15 mL) was added formaldehyde (37 wt% in water, 0.7 mL, 9.40 mmol). The reaction was stirred for 15 min, at which time $NaBH_3CN$ (100 mg, 1.591 mmol) was added. The reaction was stirred overnight, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-40 g, 10 to 50% (5% NH_4OH/EtOH) in EtOAc). The pure fractions were combined, evaporated to dryness, triturated with DCM/hexanes, filtered and dried under vacuum to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (200 mg, 0.453 mmol, 62.4% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (br s., 1H), 8.04 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.74 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.84 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 - 1.10 (m, 4H). MS(ES) $[M+H]^+$ 442.2.

Example 37

5-(((*trans*)-4-Aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



a) *tert*-Butyl ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)cyclohexyl)carbamate

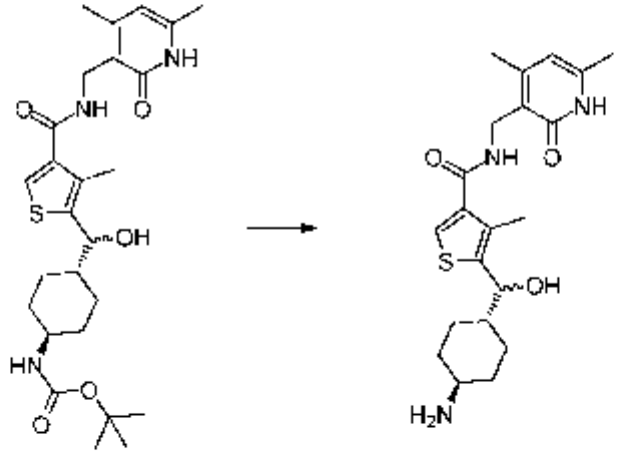


To a solution of methyl 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.77 g, 2.008 mmol) in MeOH (25 mL) was added 1 N NaOH (5 mL, 5.00 mmol). The reaction was heated at 70 °C for 4 h, at which time it was concentrated under vacuum. The residue was acidified with 1 N HCl (5.0 mL), extracted with DCM, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum.

To the resultant material was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (0.4 g, 2.120 mmol), HOAt (0.3 g, 2.204 mmol) and DCM (25 mL). The suspension was broken up with a stir rod and to the suspension was added NMM (0.235 mL, 2.137 mmol), followed by EDC free base (0.4 g, 2.58 mmol). The reaction was stirred overnight, at which time the suspension was filtered free of insolubles and

rinsed with a small volume of DCM. The clear filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-60 g, 2 to 10% EtOH in EtOAc). The pure fractions were combined and evaporated to dryness under vacuum. The resultant solid was triturated with 5% MeOH/H_2O, filtered and dried under vacuum to give *tert*-butyl ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)cyclohexyl)carbamate (0.64 g, 1.271 mmol, 63.3% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 4.2, 6.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 3.11 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (br. s., 1H), 1.77 (br. S., 1H), 1.71 (br. S., 1H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (br. S., 1H), 1.12 - 0.97 (m, 4H). MS(ES) [M+H] 504.3.

b) 5-(((*trans*)-4-Aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

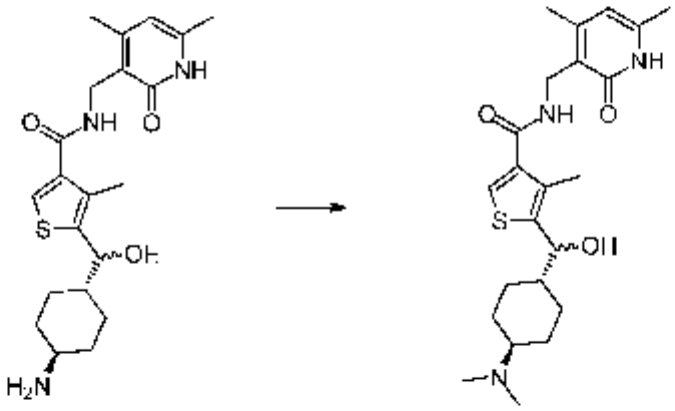


To *tert*-butyl ((*trans*)-4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)cyclohexyl)carbamate (600 mg, 1.191 mmol) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (20 mL, 80 mmol) and 6 N HCl (1 mL) to keep the reaction in solution. The reaction was stirred for 30 min, at which time it was evaporated to dryness under vacuum, triturated with Et_2O, filtered, and dried under vacuum to give 5-(((*trans*)-4-aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride (550 mg, 1.188 mmol, 100% yield) as a white solid. The HCl salt (500 mg) was converted to the free base with 1 N Na_2CO_3, extracted with 10% MeOH/DCM (3x), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel

chromatography (Analogix, SF25-40 g, 10 to 60% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The pure fractions were combined and evaporated to dryness. The resultant residue was triturated with Et_2O, filtered, washed with hexanes and dried under vacuum to give 5-(((*trans*)-4-aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (168 mg, 0.396 mmol, 33.2% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.41 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.07 - 0.79 (m, 4H). MS(ES) [M+H] 404.1.

Example 38

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

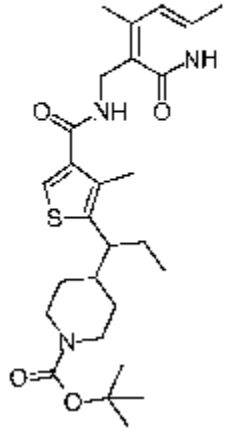


To a mixture of 5-(((*trans*)-4-aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride (490 mg, 1.114 mmol) and NaOAc (100 mg, 1.219 mmol) in MeOH (25 mL) was added formaldehyde (37 wt% in water, 1.0 mL, 13.43 mmol). The reaction was stirred for 15 min, at which time $NaBH_3CN$ (150 mg, 2.387 mmol) was added. The reaction stirred overnight, at which time it was quenched with 6 N HCl (2 mL), stirred for 30 min and evaporated to dryness under vacuum. The residue was basified with 1 N Na_2CO_3, extracted with DCM (3x), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography (Analogix, SF25-40 g, 10 to 30% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM) furnished *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-

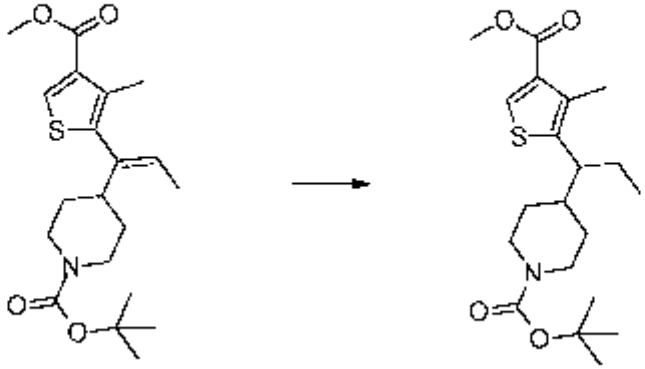
methylthiophene-3-carboxamide (136 mg, 0.315 mmol, 28.3% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.22 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 3H), 2.17 (br. s., 3H), 2.13 (br. s., 6H), 2.11 (br. s., 3H), 2.01 (br. s., 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.13 - 0.94 (m, 4H). MS(ES) $[M-H]^+$ 432.2.

Example 39

tert-Butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate



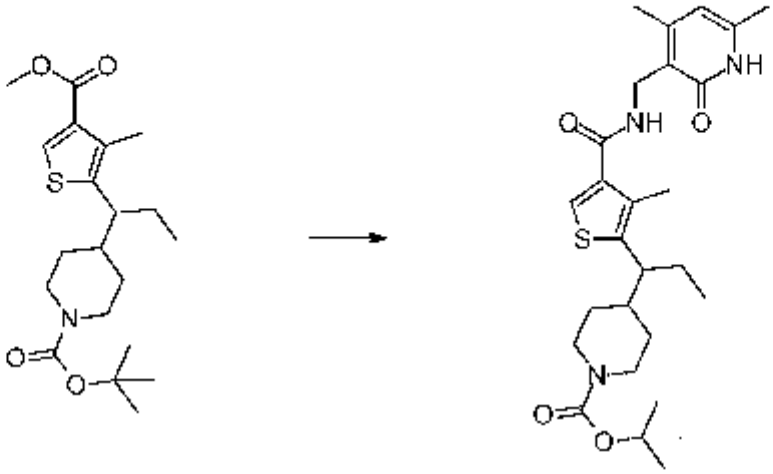
a) *tert*-Butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate



To 10% Pd/C (activated, dry) (2.0 g, 1.879 mmol) under N_2 was carefully added isopropanol (5 mL) to wet the catalyst. A solution of (*E*)-*tert*-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (900 mg, 2.371 mmol) in MeOH (25 mL) was added and the flask fitted with two balloons of H_2. The reaction was stirred for 3 days, at which time it was carefully filtered through a pad of Celite® and rinsed with MeOH. The filtrate was evaporated to dryness under

vacuum to give *tert*-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate (720 mg, 1.887 mmol, 80% yield) as a clear oil (contaminated with ~11% of the ethyl ester) ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.01 (s, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.77 - 2.51 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 326.1 (-isobutylene), $[M+Na]^-$ 404.1.

b) *tert*-Butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate



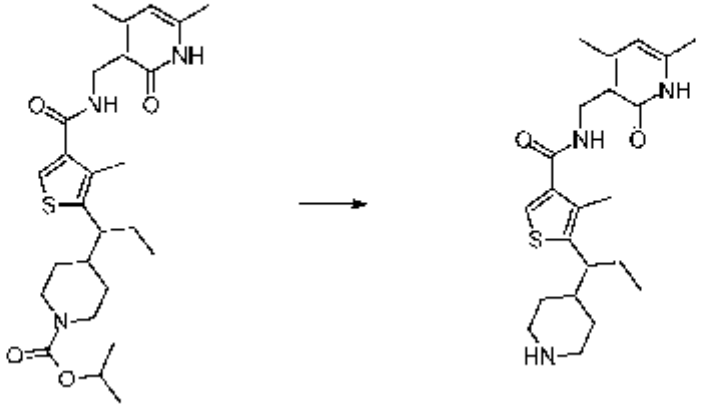
To a solution of *tert*-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate (710 mg, 1.861 mmol) in MeOH (25 mL) was added 1 N NaOH (5.0 mL, 5.00 mmol). The reaction was heated at 70 °C for 18 h, at which time the MeOH was removed under reduced pressure. The mixture was acidified with 1 N HCl (5.0 mL). The precipitate was filtered off, washed with cold water and dried under vacuum to give a white solid.

To the white solid was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1*H*)-one hydrochloride (370 mg, 1.961 mmol), HOAt (260 mg, 1.910 mmol) and DCM (25 mL). The suspension was broken up with a stir rod. To the stirring suspension was added NMM (220 µL, 2.001 mmol), followed by EDC free base (320 mg, 2.061 mmol). The reaction was stirred overnight, at which time it was purified by silica gel chromatography (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 to 10% EtOH in EtOAc). The fractions containing product were combined and evaporated to dryness under vacuum. The residue was triturated with 10% MeOH/H_2O, filtered and dried under vacuum to give *tert*-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-

1-carboxylate (840 mg, 1.674 mmol, 90% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS(ES) [M+H]$^+$ 502.2.

Example 40

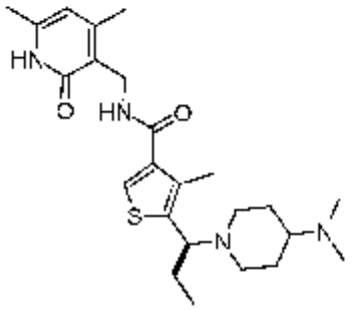
N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)propyl)thiophene-3-carboxamide



To *tert*-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate (790 mg, 1.575 mmol) in MeOH (1 mL) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (20 mL, 80 mmol). The reaction was stirred for 45 min, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The residue was basified with 1 N Na_2CO_3, extracted with 10% MeOH in DCM (2x), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix SF25-40 g, 10 to 35% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The pure fractions were combined, evaporated to dryness, triturated with Et_2O/pet. ether, filtered and dried under vacuum to give *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)propyl)thiophene-3-carboxamide (600 mg, 1.494 mmol, 95% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.29 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.86 (ddd, J = 3.9, 7.3, 13.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS(ES) [M+H]$^+$ 402.1.

Example 41

(S)-(-)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

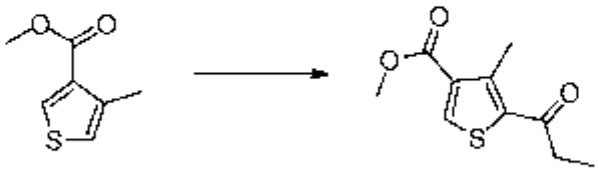


a) Methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate



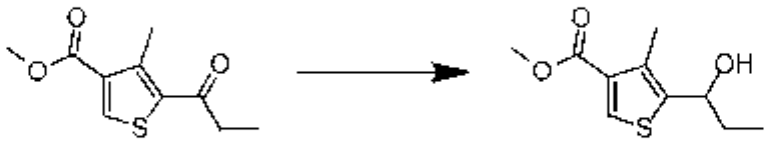
To a solution of 3-bromo-4-methylthiophene (25 g, 141 mmol) in THF (50 mL) under nitrogen at RT was added isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex (1.3 N in THF, 120 mL, 156 mmol) dropwise. The reaction was stirred overnight for 24 h. The reaction was cooled to -78 °C (acetone, CO_2) and treated with methyl chloroformate (12 mL, 155 mmol) in one portion. The reaction was allowed to warm slowly to RT and stirred overnight. The reaction was concentrated under vacuum to remove most of the THF and diluted with EtOAc (200 mL). The solution was added to saturated $NaHCO_3$ (300 mL) and stirred for 60 min (the aqueous phase contained a white suspension). The mixture was transferred to a separatory funnel. The lower aqueous phase containing the white suspension was removed and the EtOAc phase washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The product was short path distilled under vacuum (3 to 2 mm Hg) Main fraction distilled at 55 – 65 °C (oil bath 75 – 90 °C) The forerun and main fractions were collected. The main fraction gave the product methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (15.3 g, 98 mmol, 69.4% yield) as a clear liquid (94% pure by LCMS). The forerun (3.2 g, 20.48 mmol, 14.5%) was 88% pure by LCMS. The remaining dark brown oil did not have any detectable product by LCMS: MS(ES) $[M+H]^+$ 156.8.

b) Methyl 4-methyl-5-propionylthiophene-3-carboxylate



A 250 mL round bottom flask was purged with N_2 and kept under inert atmosphere. The reaction flask was charged with methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (9.99 g, 64.0 mmol) as a solution in nitromethane (118 mL). To the reaction were added propionic anhydride (9.84 mL, 77 mmol), lithium perchlorate (8.17 g, 77 mmol), and indium (III) trifluoromethanesulfonate (0.844 g, 3.20 mmol). The mixture was heated at 50 °C for 2 h, at which time it was quenched with water (100 mL). The layers were separated and the aqueous extracted with DCM (100 mL). The combined organics were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was further dried under high vacuum overnight to give methyl 4-methyl-5-propionylthiophene-3-carboxylate (11.99 g, 56.5 mmol, 88% yield) as a light grey/brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (q, J=7.16 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 3H). LCMS [M+H]$^+$ 212.9. HPLC (Agilent 1100 Series, 5-95% MeCN/$H_2$0 with 0.1% TFA in each, 5 min) showed > 99% purity, rt 3.05 min, UV 254nm.

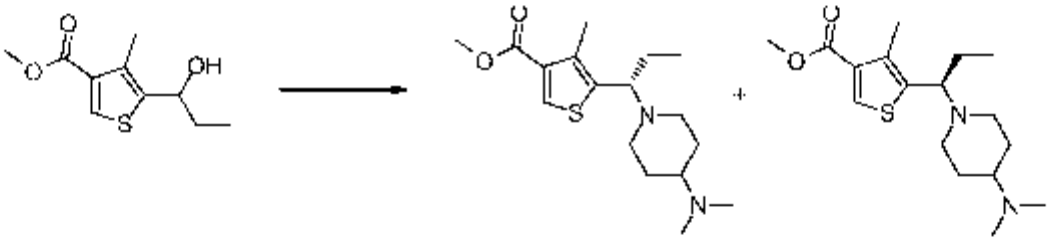
c) Methyl 5-(1-hydroxypropyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



A 1 L round bottom flask was purged with N_2, then charged with methyl 4-methyl-5-propionylthiophene-3-carboxylate (11.99 g, 56.5 mmol), and THF (565 mL). The reaction was equipped with a magnetic stir bar, rubber septa and N_2 line. Under inert atmosphere the reaction was stirred at 0 °C for 20 min, at which time was added $NaBH_4$ (1.069 g, 28.2 mmol) in 4 equal portions in 3 min intervals. The reaction was kept under N_2 and stirred overnight while the ice-bath was allowed to slowly warm to RT. After 16 h, LCMS showed 28% conversion. Additional $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmol) was added and the reaction continued to stir at RT. After 3 h, LCMS showed little to no change in reaction progression. Another portion of $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmol) was added and the

reaction continued to stir at RT. After 3 h, LCMS showed 42% conversion. A final portion of $NaBH_4$ (0.759 g, 20.05 mmol) was added and the reaction continued to stir at RT overnight. After 16 h, LCMS showed 92% conversion. The reaction was quenched with water (200 mL) and stirred at RT until bubbling slowed. The product was extracted with EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (200 g SiO_2 column, 150 mL/min, 100% Hex 2 min, 0-30% 18min, 257nm) to give methyl 5-(1-hydroxypropyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate as a translucent light-golden-yellow oil. (9.94 g, 45.5 mmol, 80 % yield) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 5.62 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 4.80 (ddd, *J*=4.17, 5.75, 7.01 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 3H). MS(ES) [M+H]$^+$ 196.9.

d) (S)-(-)-Methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



To a 250 mL round bottom flask purged with N_2, methyl 5-(1-hydroxypropyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (9.94 g, 46.4 mmol) was added as a solution in DCM (60 mL). The reaction was kept under positive N_2 pressure and cooled in an ice. Thionyl chloride (4.37 mL, 60.3 mmol) was added slowly as a solution in DCM (20.89 mL, 325 mmol) and the reaction stirred at 0 °C for 10 min, at which time the ice-bath was removed and the reaction maintained at RT for 3 h. The reaction was concentrated in vacuo and the residue evaporated from DCM (2 x 60 mL). Under inert atmosphere, the residue was dissolved with CH_3CN (60.6 mL, 1160 mmol) and cooled to 0 °C. The reaction was maintained at 0 °C for 30 min, at which time a solution of *N,N*-dimethylpiperidin-4-amine (21.83 mL, 186 mmol) in CH_3CN (10 mL) was added in 2 portions. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then at RT for 3 days. Excess dimethylamino-piperidine-HCl salt was removed by filtration and the reaction was concentrated. The residue was triturated with EtOAc (200 mL) and a yellow solid formed. The solid was treated with CH_3CN (50

mL) and 3 N HCl in cyclopropyl methyl ether (30 mL). The remaining solid was collected and washed with CH_3CN (2 x 20 mL) and Et_2O (20 mL). The combined organics were concentrated. The residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$ (5 mL) in water (100 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was passed thru a plug of silica with EtOAc/hexanes and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc (200 mL) and washed with 0.5 N HCl (200 mL). The aqueous layer was diluted with water (30 mL), washed with EtOAc (2 x 100 mL), basified with 1 N Na_2CO_3 (120 mL), and extracted with EtOAc (3 x 70 mL). The combined organics were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield (±)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (9.3 g, 28.6 mmol, 61.7 % yield) as a light-brown translucent oil. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=9.09 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=1.77, 11.12 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.81-1.98 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1.

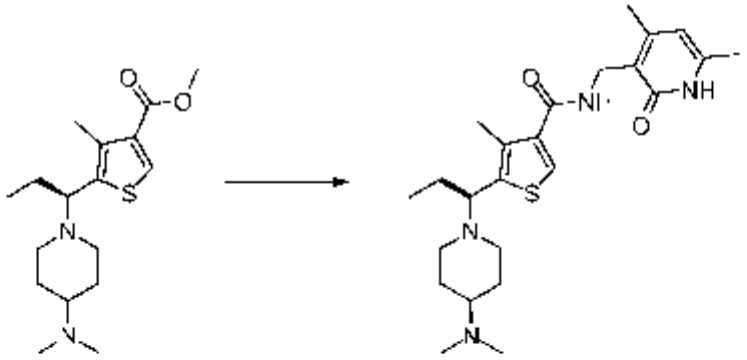
The racemic mixture was resolved by preparative HPLC (Chiralpak AD-H, 5 microns, 50 mm x 250 mm, 250 nm UV, 100 mL/min, 22 °C, 0.1% isopropylamine in MeOH, isocratic) to afford (+)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (4.36 g, >99.8% ee, +14.0°, 48%) and (-)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (4.34 g, 99.0% ee, -14.2°, 48%) as light yellow oils.

Data for (−)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.18, 8.72 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=11.12 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=2.02, 11.12 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.83-2.00 (m, 4H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.18-1.42 (m, 2H), 0.72 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 325.1. $[\alpha]_D$ = −14.0° (MeOH, c = 0.5, 21 °C).

Data for (-)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, *J*=5.05, 8.84 Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.84-1.98 (m, 4H), 1.66 (d, *J*=15.66 Hz, 2H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.18-1.43

(m, 2H), 0.72 (t, J=7.20 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^-$ = 325.1. $[\alpha]_D$ = -14.2° (MeOH, c = 0.5, 21 °C).

c) (S)-(-)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



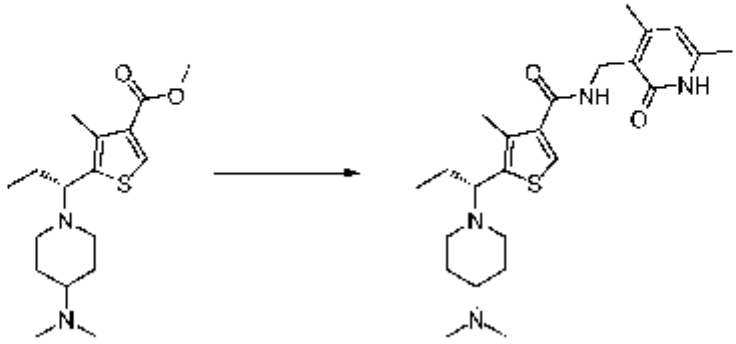
To a solution of (−)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (4.36 g, 13.44 mmol) in MeOH (24.46 mL, 605 mmol) and THF (25.3 mL, 309 mmol) was added 8 M NaOH (10.08 mL, 81 mmol). The reaction was heated at 55 °C for 2 h. at which time the organic solvents were removed in vacuo. The remaining aqueous solution was diluted with water (20 mL) and cooled in an ice-bath with stirring. The cooled solution was acidified with 6 M HCl (13.55 mL, 81 mmol) to pH ~4.5. The water was removed in vacuo at 55 °C and the remaining solid was dried under high vacuum until consistent mass was obtained.

To a solution of the residue in DMF (50 mL) was added NMM (14.77 mL, 134 mmol) and HATU (7.66 g, 20.16 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min at RT, at which time 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (2.66 g, 14.11 mmol) was added. After the reaction was complete (by LCMS), it was poured into a stirred solution of saturated $NaHCO_3$ (37.5 mL) and water (112.5 mL). The aqueous solution was extracted with DCM (5 x 200 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was dissolved in DCM (20 mL) and charged onto a pad of silica and purified by normal phase flash chromatography (330 g, ISCO® gold, 100 mL/min, A: DCM, B: 5%NH_4OH/MeOH, 0% B for 2 min, then 0-20% B over 25 min, hold 20% for 5 min) to give (S)-(-)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide as a white crystalline solid (2.83 g, 6.36 mmol, 47.3% yield, -0.017°). Note: the absolute stereochemistry was determined by

vibrational circular dichroism (VCD) with a 92% confidence level. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=10.36 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=11.37 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 9H), 1.82-1.99 (m, 4H), 1.68 (t, *J*=13.89 Hz, 2H), 1.52 (dd, *J*=5.68, 7.96 Hz, 1H), 1.18-1.42 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2. $[\alpha]_D$ = -1.6° (EtOH, c = 1.0, 23.2 °C).

Example 42

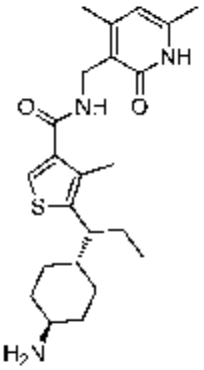
(R)-(−)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



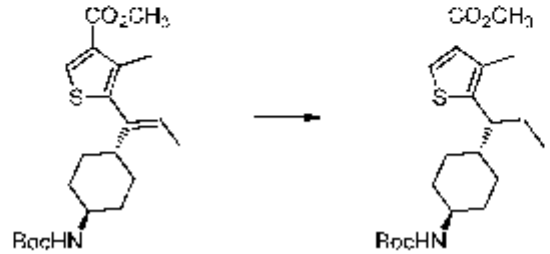
Following the general procedure of Example 41e, (-)-methyl 5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate was converted to (R)-(−)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (1.72 g, 3.86 mmol, 28.8 % yield, 10.017°) as a white solid. Note: the absolute stereochemistry was determined by vibrational circular dichroism (VCD) with a 92% confidence level. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=5.31, 8.84 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=9.85 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=10.86 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 9H), 1.80-1.99 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.52 (dd, *J*=5.94, 8.46 Hz, 1H), 1.18-1.41 (m, 2H), 0.73 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 445.2. $[\alpha]_D$ = +1.6° (EtOH, c = 1.0, 22.7 °C).

Example 43

5-(1-((trans)-4-Aminocyclohexyl)propyl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



a1) Methyl 5-(1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate

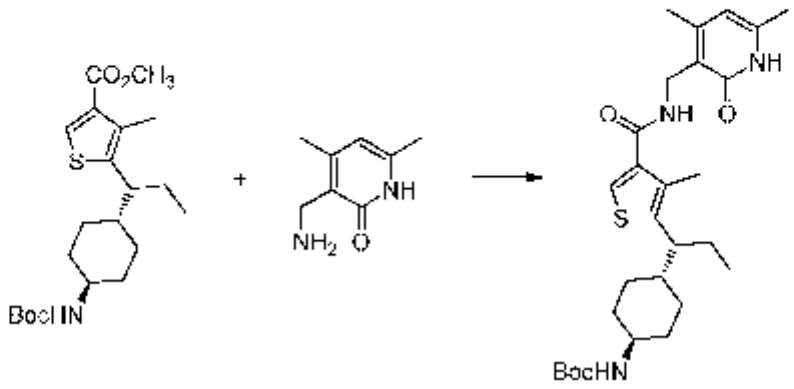


To 10% Pd/C (activated dry) (2.0 g, 1.879 mmol) in a 100 mL round bottom flask under N_2 was carefully added isopropanol (5 mL) to wet the catalyst. A solution of methyl 5-((E)-1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (900 mg, 2.287 mmol) in MeOH (25 mL) was then added and two balloons of H_2 were attached. The reaction was stirred for 3 days, at which time it was carefully filtered through a pad of Celite® and rinsed with MeOH. The filtrate was evaporated to dryness under vacuum and purified by silica gel chromatography (Analogix®, ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 5 25% EtOAc in hexanes) to give methyl 5-(1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (480 mg, 1.213 mmol, 53.1 % yield) as a white solid foam. The material was contaminated with ~20% of the *cis*-cyclohexane isomer (by ^{1}H NMR). ^{1}H NMR (major *trans*-isomer, 400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.13 - 0.95 (m, 2H), 0.75 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^-$ -Boc 296.1, [M+H] -Boc +Na 308.0, $[M-H]^-$ -isobutylene 340.1, M Na^+ 418.1.

a2) Alternatively, the title compound may be prepared by the following procedure:

To 10% Pd/C (activated dry, 11.4 g, 107 mmol) in a 250 mL round bottom flask under N_2 was carefully added 1-propanol (20 mL) down the sides of the flask to wet the catalyst. A solution of methyl 5-(1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (prepared by methods analogous to Example 34c2) (5.74 g, 14.59 mmol) in MeOH (100 mL) was added and two balloons of H_2 were attached. The reaction was stirred for 3 days, filling the balloons periodically when low. The reaction was carefully filtered through a pad of Celite® and rinsed with MeOH. The filtrate was evaporated to dryness under vacuum and purified by silica gel chromatography (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 5 to 25% EtOAc in hexanes) to give methyl 5-(1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (4.23 g, 10.69 mmol, 73.3 % yield) as a white solid foam. ^{1}H NMR shows >95% *trans* vs. *cis* cyclohexane regioisomer. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.92-8.09 (m, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.79-3.92 (m, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 3H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.34-1.49 (m, 11H), 0.93-1.14 (m, 4H), 0.63-0.81 (m, 3H). MS(ES) [M+H] - Boc 296.1, $[M+H]^+$ -Boc+Na$^+$ 308.1, $[M+H]^+$ -isobutylene 340.1, M+Na$^+$ 418.2

b) tert-Butyl ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)cyclohexyl)carbamate

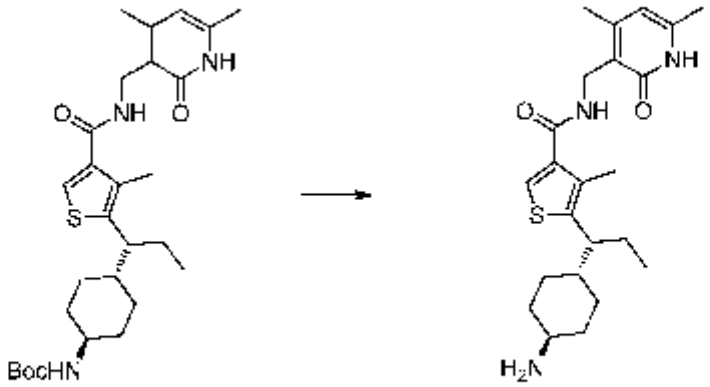


To a solution of methyl 5-(1-((trans)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (470 mg, 1.188 mmol) in MeOH (25 mL) was added 1 N NaOH (5.0 mL, 5.00 mmol). The reaction was heated at 70 °C for 18 h. The reaction was concentrated under vacuum to remove the MeOH and acidified with 1 N HCl (5.0 mL). The precipitate was extracted with DCM,

dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated to dryness.

To the above residue was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (250 mg, 1.325 mmol), HOAt (170 mg, 1.249 mmol) and DCM (25 mL). The suspension was broken up with a stir rod. To the stirring suspension was added NMM (145 µL, 1.319 mmol), followed by EDC free base (220 mg, 1.417 mmol). The reaction was stirred overnight and purified directly by silica gel chromatography (ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 2 – 10% EtOH in EtOAc) to give tert-butyl ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)cyclohexyl)carbamate (520 mg, 1.008 mmol, 85 % yield) as a white solid (mixture of enantiomers and contains ~20% of the cis-cyclohexane). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (br. s., 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.51 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.36 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 4H), 0.73 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 516.3.

c) 5-(1-((trans)-4-Aminocyclohexyl)propyl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

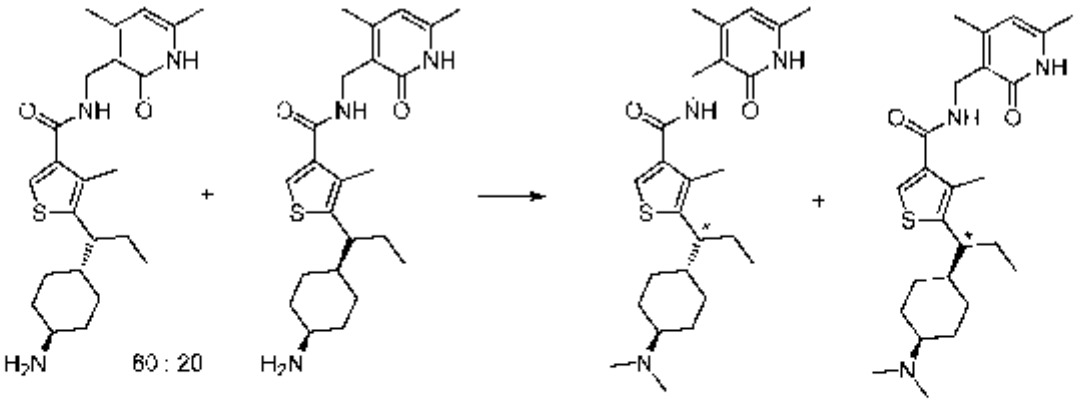


To a solution of tert-butyl ((trans)-4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)cyclohexyl)carbamate (510 mg, 0.989 mmol) in MeOH (1 mL) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (20 mL, 80 mmol). The reaction was stirred for 45 min, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The remaining solid was dissolved in MeOH (10 mL), basified with 1 N Na_2CO_3 (2 mL), and evaporated to dryness under vacuum. The solids were triturated and extracted with 10% MeOH in DCM (2 x 25 mL), filtered and

concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix SF25-40 g, 10 – 35% (5% NH4OH/MeOH) in DCM). The pure fractions were combined, evaporated to dryness, triturated with Et_2O/petroleum ether, filtered and dried under vacuum to give 5-(1-((trans)-4-aminocyclohexyl)propyl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (410 mg, 0.987 mmol, 100 % yield) as a white solid (mixture of enantiomers and contains ~20% of the cis-cyclohexane). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 4H), 1.03 - 0.81 (m, 4H), 0.68 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 416.2.

Examples 44 – 47

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide and N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((cis)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



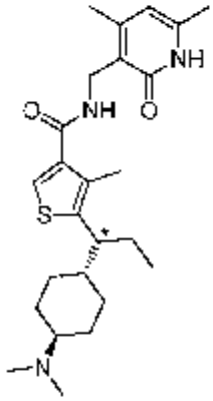
To a solution of 5-(1-((trans)-4-aminocyclohexyl)propyl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (400 mg, 0.962 mmol, mixture of enantiomers and contains ~20% of the cis-cyclohexane) in MeOH (15 mL) was added formaldehyde (37 wt% in water, 0.8 mL, 10.75 mmol). The reaction was stirred for 15 min, at which time $NaBH_3CN$ (130 mg, 2.069 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (Analogix, SF25-40g, 10 to 35% (5% NH_4OH/MeOH) in DCM). The pure fractions were combined, evaporated to dryness, triturated with Et_2O/petroleum ether, filtered and dried under vacuum to give N-((4,6-

dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (240 mg, 0.541 mmol, 56.2 % yield) as a white solid (mixture of enantiomers and contains ~20% of the cis-cyclohexane; 4 compounds total).

The mixture was resolved by chiral preparative HPLC (Chiralpak AD-H, 5 microns, 30 mm x 250 mm, 300 nm UV, 45 mL/min, 22 °C, 85:15:0.2 n-heptane:EtOH:isopropylamine, isocratic) to give all four purified compounds of unknown absolute configuration at C*.

Example 11

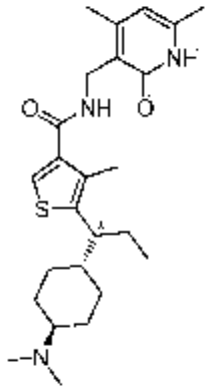
(-)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



Obtained 63 mg (>99.8% ee): ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 7.99 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=12.13 Hz, 1H), 1.21-1.40 (m, 2H), 0.83-1.15 (m, 4H), 0.69 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 444.2. $[\alpha]_D$ = -13.5° (MeOH, c = 0.20, 22 °C). Unknown absolute configuration at C*.

Example 45

(±)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

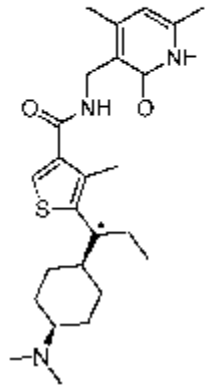


Obtained 64 mg (97.4% ee). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.99 (t, *J*=4.93 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=3.03 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.49 (d, *J*=12.63 Hz, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 0.80-1.16 (m, 4H), 0.69 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 444.2. $[\alpha]_D$ – +13.0° (MeOH, c – 0.20, 22 °C).

Unknown absolute configuration at C*

Example 46

(±)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((cis)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

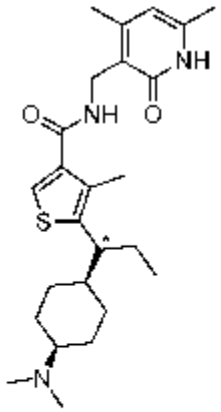


Obtained 21 mg (>99.8% ee): ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br. s., 1H), 7.97 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=4.29 Hz, 6H), 2.12 (d, *J*=3.54 Hz, 9H), 1.98 (br. s., 1H), 1.88 (ddd, *J*=4.29, 7.39, 13.58 Hz, 1H), 1.74 (d, *J*=13.64 Hz, 1H), 1.46-1.67 (m, 3H), 1.40 (d, *J*=5.05 Hz, 1H), 1.19-1.33 (m, 4H), 1.14 (d, *J*=3.54 Hz, 1H), 0.68 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES)

[M+H]$^+$ 444.2. $[\alpha]_D$ = +38.5° (MeOH, c = 0.20, 22 °C). Unknown absolute configuration at C*.

Example 47

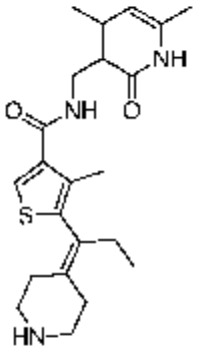
(-)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((cis)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



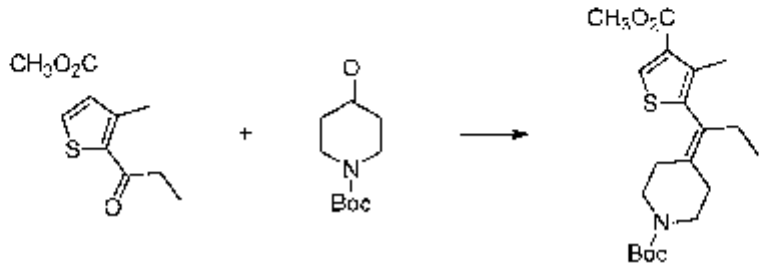
Obtained 22 mg (99.2% ee): ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.99 (t, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.22 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 2.78 (br. s., 1H), 2.19 (d, *J*=3.54 Hz, 6H), 2.11 (s, 9H), 1.83-2.00 (m, 2H), 1.74 (d, *J*=13.14 Hz, 1H), 1.45-1.67 (m, 4H), 1.17-1.42 (m, 5H), 0.68 (t, *J*=7.33 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 444.2. $[\alpha]_D$ = -37.5° (MeOH, c = 0.20, 22 °C). Unknown absolute configuration at C*.

Example 48

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-ylidene)propyl)thiophene-3-carboxamide

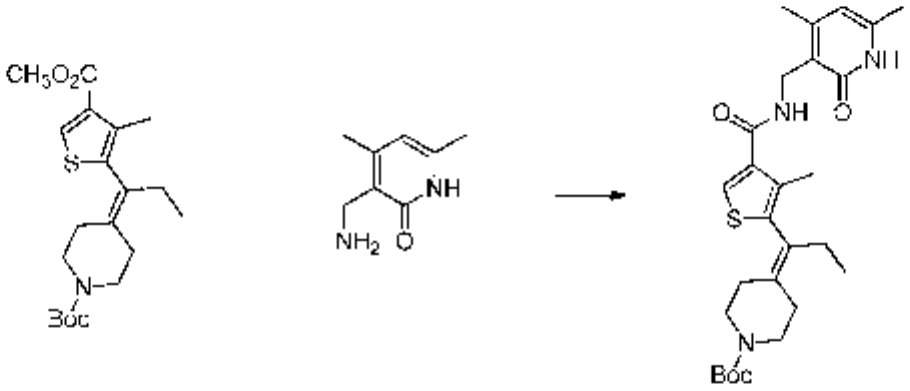


a) tert-Butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)propylidene)piperidine-1-carboxylate



To a cooled (0 °C) suspension of zinc powder (2.1 g, 32.1 mmol) in THF (30 mL) under nitrogen was slowly added titanium(IV) chloride (1.7 mL, 15.51 mmol). The resulting black slurry was heated at reflux (70 °C oil bath) for 2 h. The reaction was rinsed down with fresh THF to enable stirring. A solution of methyl 4-methyl-5-propionylthiophene-3-carboxylate (0.5 g, 2.356 mmol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1.5 g, 7.53 mmol) and pyridine (2.0 mL, 24.73 mmol) in THF (5 mL) was added and the heated at reflux for 3 days. The reaction was allowed to cool to RT and was quenched with saturated aq. NH_4Cl (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined organics were filtered through a pad of Celite®, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The crude amine hydrochloride was taken up in DCM (30.0 mL) and treated with TEA (0.4 mL, 2.87 mmol) and Boc_2O (0.638 mL, 2.75 mmol). The reaction was maintined for 1 h, at which time it purified by silica gel chromatography (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 5 to 30% EtOAc in hexanes) to give tert-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)propylidene)piperidine-1-carboxylate (0.36 g, 0.949 mmol, 40.3% yield) as a colorless oil. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 2H), 2.44 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.35 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.95 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ -Boc 280.0, $[M-H]^+$ -isobutylene 324.1, $M+N^+$ 402.1.

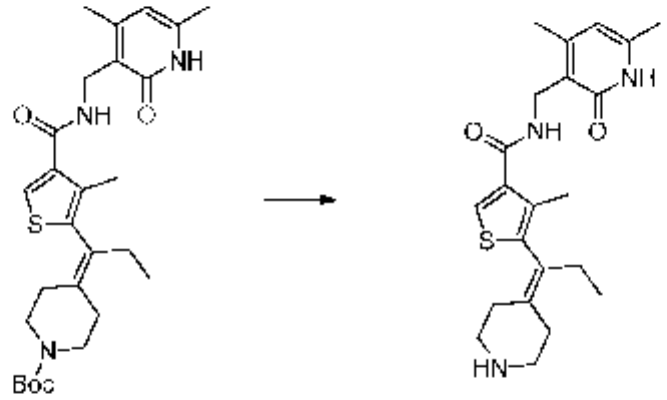
b) tert-Butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propylidene)piperidine-1-carboxylate



To a solution of tert-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)propylidene)piperidine-1-carboxylate (350 mg, 0.922 mmol) in MeOH (15 mL) was added 1 N NaOH (3.0 mL, 3.00 mmol). The reaction was heated at 70 °C for 18 h. The reaction was concentrated under vacuum to remove the MeOH and acidified with 1 N HCl (3.0 mL). The mixture was extracted with DCM, dried over $MgSO_4$, filtered, and dried under vacuum to a white solid.

To the above residue was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (190 mg, 1.007 mmol), HOAt (126 mg, 0.922 mmol), DCM (DCM) (20 mL) and NMM (111 µL, 1.010 mmol). The suspension was broken up with a stir rod. To the stirring suspension was added EDC free base (160 mg, 1.031 mmol). The reaction was stirred overnight. The reaction purified by silica gel chromatography (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 2 to 10% EtOH in EtOAc). The fractions containing product were combined and evaporated to dryness under vacuum. The residue was triturated with cold 10% MeOH/H_2O, filtered and dried under vacuum to give tert-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propylidene)piperidine-1-carboxylate (380 mg, 0.761 mmol, 82% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1H), 8.01 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.40 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.36 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.28 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.87 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 500.2.

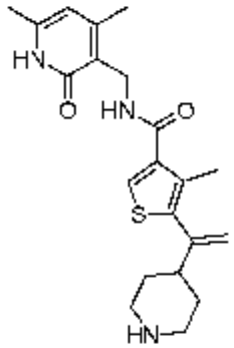
c) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-ylidene)propyl)thiophene-3-carboxamide



To a solution of tert-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propylidene)piperidine-1-carboxylate (0.35 g, 0.700 mmol) in MeOH (2 mL) was added with stirring 4 N HCl in 1,4-dioxane (15 mL, 60.0 mmol). The reaction was stirred for 30 min, at which time it was evaporated to dryness under vacuum. The residue was basified with 1 N Na_2CO_3 (2 mL) and re-evaporated to dryness. The remaining solid was triturated with 20% MeOH in DCM (30 mL), filtered, and rinsed with fresh 20% MeOH in DCM (20 mL). The filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 20 to 70% (5% NH_4OH / MeOH) in DCM. The purified residue was triturated with (1:1) Et_2O in petroleum ether to give N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-ylidene)propyl)thiophene-3-carboxamide (245 mg, 0.613 mmol, 88% yield) as a white solid. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.24 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 2.74 (br. s., 2H), 2.59 (br. s., 2H), 2.33 - 2.21 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 400.1.

Example 49

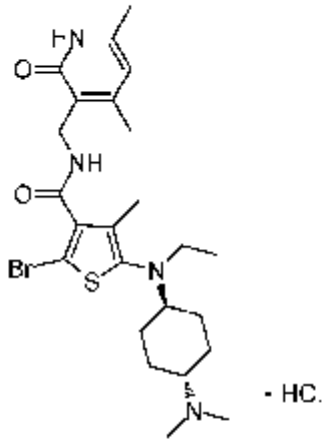
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)vinyl)thiophene-3-carboxamide



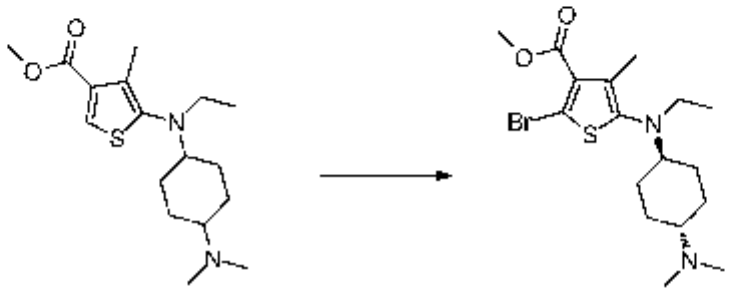
Following the general procedure of Example 33, *N*-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)vinyl thiophene-3-carboxamide was prepared. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 - 1.33 (m, 1 H) 1.48 (s, 1 H) 1.68 (d, J=13.39 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 s, 3 H) 2.4-2.5 (m,1 H) 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 3.02-3.05 (m, 2 H) 4.11 - 4.30 (m, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 5.29 (s, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 5.8 (s,1H) 7.7 (s, 1 H) 8.0 (m, 1 H) 12.5 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 386.1.

Example 50

2-Bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride

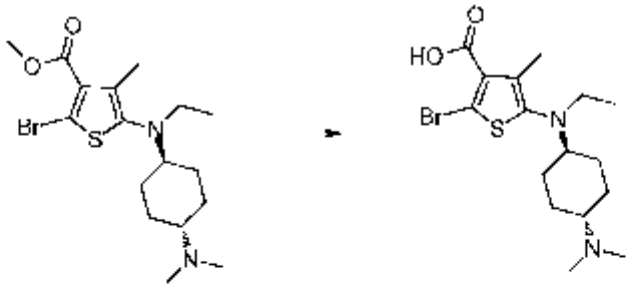


a) Methyl 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



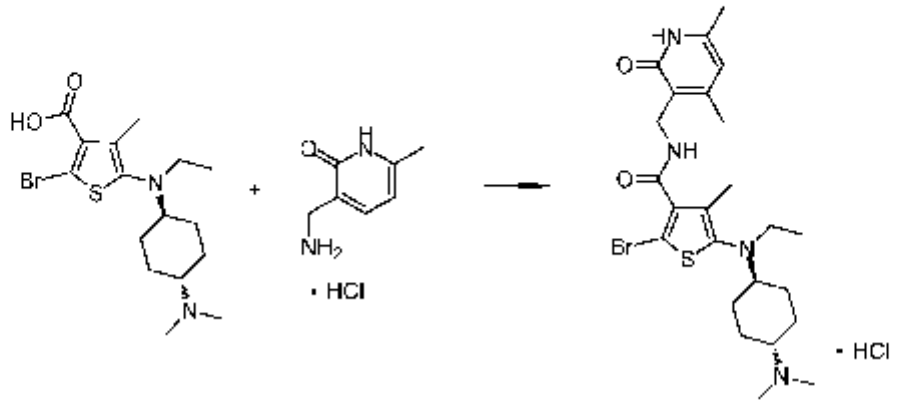
A solution of methyl 5-((4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (5.21 g, 16.06 mmol) in DMF (32 mL) was treated with NBS (4.00 g, 22.48 mmol) and stirred under argon at RT for 30 min. The reaction was diluted with water (10 mL) and saturated Na_2CO_3 solution (pH 9, 1 mL). The resulting suspension was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The organics were washed with water (50 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated onto silica. The material was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 24 g silica using a gradient of $CHCl_3$:MeOH w/ 1% NH_4OH (0-15%). The product fractions were combined and concentrated to afford methyl 2-bromo-5-((4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (3.83 g) as a mixture of cis- and trans-cyclohexyl isomers. The mixture was then separated by HPLC (Chiralpak AD-H, 5 microns, 50 mm x 250 mm, 97:3:0.1 CH_3CN:isopropylalcohol: isopropylamine, 100 mL/min) to afford ethyl 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (2.64 g, 6.41 mmol, 39.9% yield) as an orange tar. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3 H) 2.94 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.27 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 4 H) 1.16 - 1.34 (m, 4 H) 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 403, 405.

b) 2-Bromo-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



A solution of methyl 2-bromo-5-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.150 g, 0.372 mmol) in MeOH (1.5 mL) and THF (0.300 mL) was treated with 6 M NaOH (0.310 mL, 1.859 mmol). The reaction was heated in a 45 °C oil bath for 18 h. The reaction was neutralized with 5 M HCl (0.372 mL, 1.859 mmol) and concentrated to dryness. MS(ES) [M+H] 389.

c) 2-Bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride

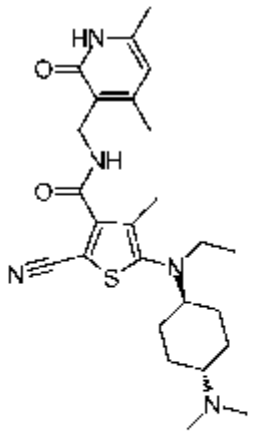


2-Bromo-5-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.145 g, 0.372 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.077 g, 0.410 mmol), EDC (0.086 g, 0.447 mmol), and HOAt (0.061 g, 0.447 mmol) were combined. DMF (3.5 mL) and NMM (0.164 mL, 1.490 mmol) were added. The reaction was stirred at RT for 18 h under argon. The reaction was diluted with water (10 mL) resulting in a homogeneous solution. The reaction mixture was purified by RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100, Varian Polaris C18, gradient of 5-95% MeCN in water with 0.1% formic acid). The product fractions were combined, treated with 5 M HCl (1 mL), and concentrated (co-evaporation with TBME) to afford 2-bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride (0.178 g, 0.302 mmol, 81 % yield) as a light orange solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 - 10.47 (m, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.26 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.89 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.62 - 2.65 (m, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 1.89 - 1.97 (m,

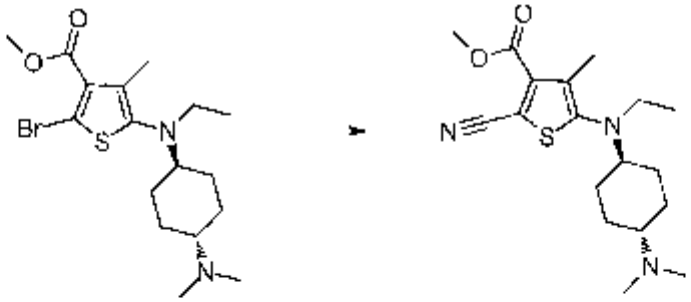
2 H) 1.38 - 1.52 (m, 2 H) 1.18 - 1.33 (m, 2 H) 0.90 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H]$^+$ 523, 525.

Example 51

2-Cyano-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

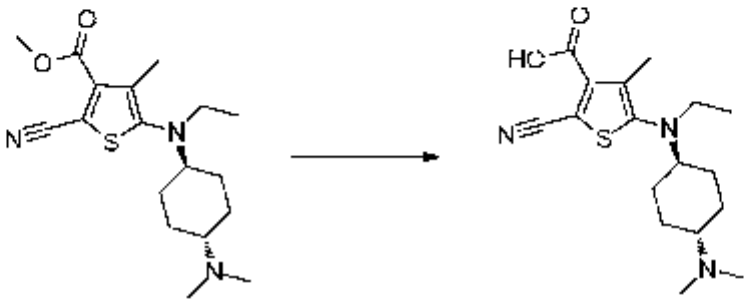


a) Methyl 2-cyano-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



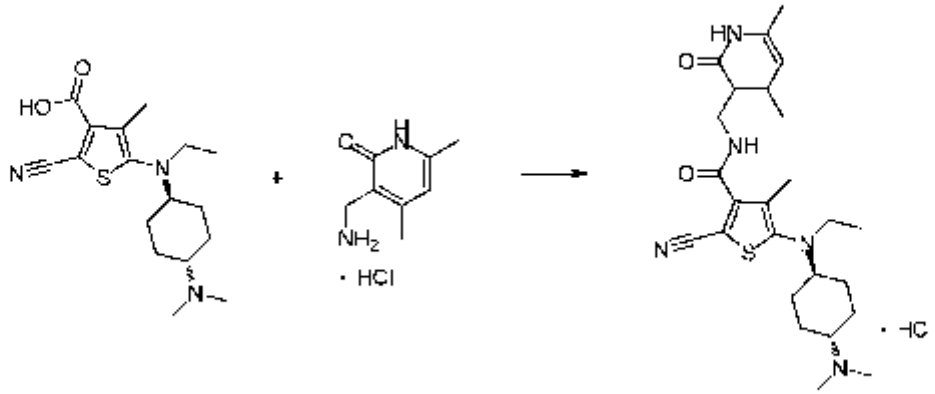
A solution of methyl 2-bromo-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.240 g, 0.595 mmol) in DMF (3 mL) was treated with copper(I) cyanide (0.064 g, 0.714 mmol) The resulting tan mixture was heated at 130 °C under argon for 15 min, at which time it was allowed to cool to RT and diluted with water (8 mL). The heterogeneous mixture was stirred for 15 min and filtered. The solids were washed with water and heptanes to afford crude methyl 2-cyano-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.167 g, 0.430 mmol, 72.3% yield) as a pale green solid. MS(ES) [M−H]$^+$ 350.

b) 2-Cyano-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



A solution of methyl 2-cyano-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.067 g, 0.192 mmol) in MeOH (1.5 mL) and THF (0.300 mL) was treated with 6 M NaOH (0.160 mL, 0.959 mmol). The reaction was heated in a 45 °C oil bath for 18 h. The reaction was concentrated onto neutral alumina and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 24 g basic alumina using a gradient of $CHCl_3$:MeOH w/ 1% NH_4OH (0-10%). The product containing fractions were combined and concentrated to give a gray residue. MS(ES) $[M+H]^+$ 336.

c) 2-Cyano-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride

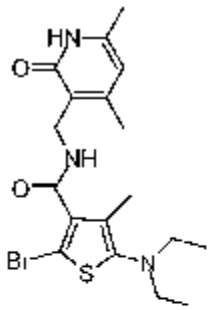


2-Cyano-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (0.034 g, 0.064 mmol, 34.0 % yield) was obtained as its hydrochloride salt (orange solid) following the general procedure of Example 50c. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br. s., 1 H) 8.52 - 8.61 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.29 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H) 2.98 - 3.13 (m, 3 H) 2.87 -

2.96 (m, 1 H) 2.65 (d, *J*=5.05 Hz, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.97 - 2.08 (m, 5 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.29 - 1.58 (m, 4 H) 0.91 - 0.98 (m, 3 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 470.

Example 52

2-Bromo-5-(diethylamino)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

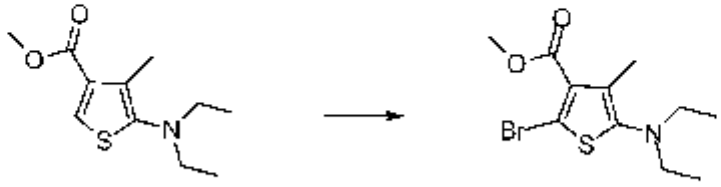


a) Methyl 5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



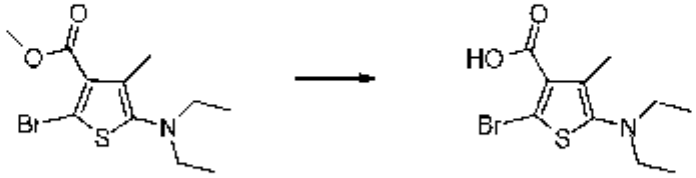
[Note: this procedure details the isolation of a minor byproduct from the reaction] To a solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.322 g, 1.881 mmol) and 4-(dimethylamino)cyclohexanone (0.33 mL, 2.243 mmol) in DCE (15 mL) under argon was added $NaBH(OAc)_3$ (1.196 g, 5.64 mmol), followed by AcOH (0.32 mL, 5.59 mmol). The reaction was stirred vigorously for 4.5 h (additional $NaBH(OAc)_3$ (0.399 g, 1.881 mmol) was added after 3 h). Acetaldehyde (0.159 mL, 2.82 mmol) was then added. After 15 min of stirring, the mixture was diluted with DCM (20 mL) and water (10 mL). The pH was adjusted to 7.5 with saturated $NaHCO_3$ and the biphasic solution was stirred at RT for 3 days. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated onto silica. The material was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 12 g silica using a gradient of $CHCl_3$:MeOH w/ 1% NH_4OH (0-10%). The minor byproduct containing fraction was combined and concentrated to afford methyl 5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.054 g, 0.226 mmol, 12% yield) as a light red oil. MS(ES) $[M+H]^+$ 228.

b) Methyl 2-bromo-5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



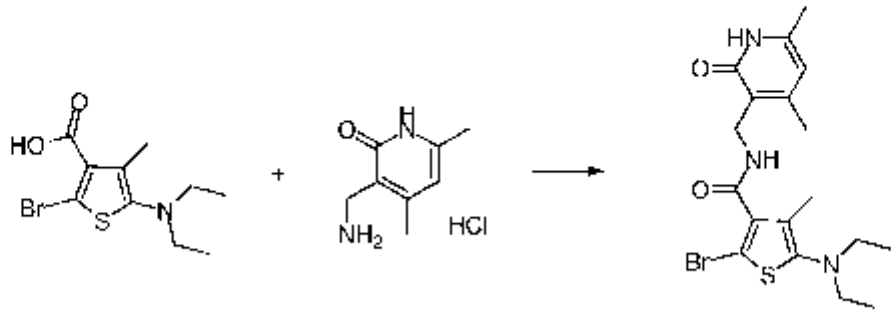
Methyl 2-bromo-5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.056 g, 0.174 mmol, 73.1 % yield) was obtained as a dark tar following the procedure of Example 50a and was used without purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 3 H) 2.92 (q, *J*=7.16 Hz, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 1.03 (t, *J*=7.20 Hz, 6 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 348, 350.

c) 2-Bromo-5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



2-Bromo-5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.052 g, 0.169 mmol, 94 % yield) was obtained as a light yellow solid following the procedure of Example 50b and was used without purification. MS(ES) $[M+H]^-$ 292, 294.

d) 2-Bromo-5-(diethylamino)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide

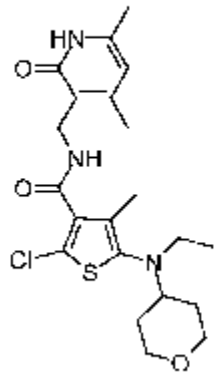


2-Bromo-5-(diethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.050 g, 0.171 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.036 g, 0.188 mmol), EDC (0.039 g, 0.205 mmol), and HOAt (0.028 g, 0.205 mmol) were combined. DMF (2 mL) and NMM (0.075 mL, 0.684 mmol) were added. The reaction was stirred at RT under argon for 18 h. The reaction was diluted with water (15 mL). The resulting solids were filtered and washed with water to afford 2-bromo-5-(diethylamino)-N-((4,6-

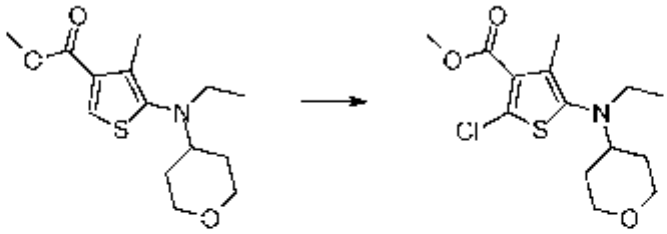
dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (0.019 g, 0.042 mmol, 24.74 % yield) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (br. s., 1 H) 8.13 - 8.33 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H) 2.84 (q, *J*=7.07 Hz, 4 H) 2.19 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H) MS(ES) [M+H]$^+$ 426, 428.

Example 53

2-Chloro-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide



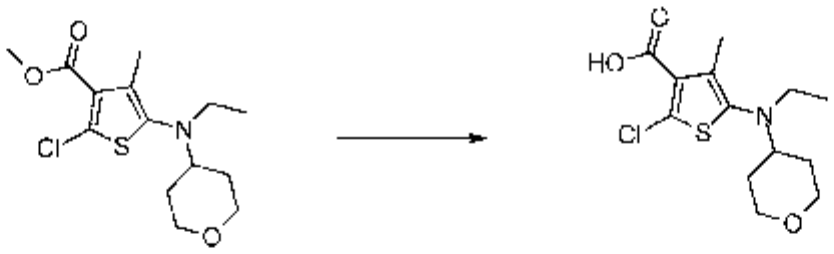
a) Methyl 2-chloro-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



A solution of methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.217 g, 0.766 mmol) in DMF (2 mL) was treated with NCS (0.143 g, 1.072 mmol) and stirred at RT under argon. Minimal reaction had occurred, so the mixture was heated at 95 °C for 10 min, at which time it was allowed to cool to RT, diluted with 20 mL water, and treated with 1 mL saturated Na_2CO_3 solution. The aqueous mixture was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organics were concentrated onto silica. The material was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 12 g silica using a gradient of EtOAc in heptanes (0-30%) to afford methyl 2-chloro-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.163 g, 0.472 mmol, 61.6 % yield) as a light yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 - 4.04 (m, 2

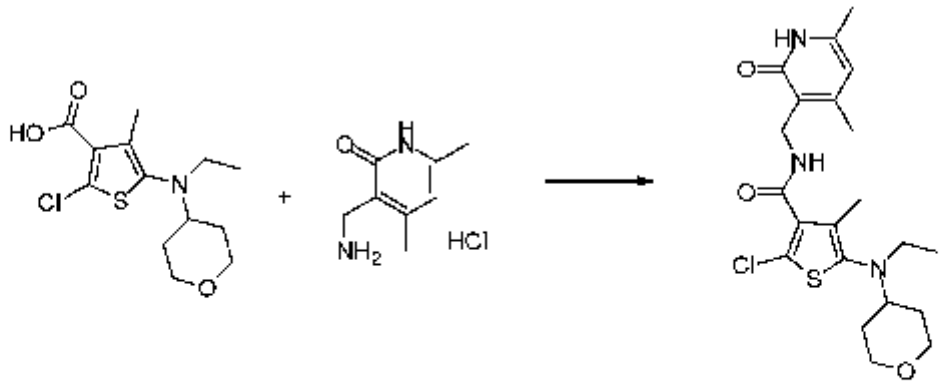
H) 3.91 (s, 3 H) 3.31 - 3.43 (m, 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.74 - 1.83 (m, 2 H) 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.00 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 318.

b) 2-Chloro-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



2-Chloro-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.156 g, 0.488 mmol, 95 % yield) was obtained as a white solid following the general procedure of Example 50b and was used without purification. MS(ES) $[M+H]^+$ 304

c) 2-Chloro-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

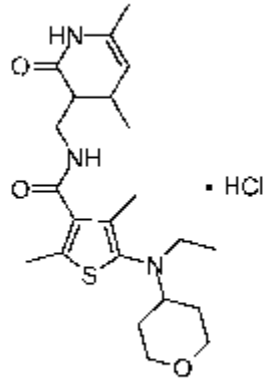


2-Chloro-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.152 g, 0.500 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.104 g, 0.550 mmol), EDC (0.115 g, 0.600 mmol), and HOAt (0.082 g, 0.600 mmol) were combined. DMF (5 mL) and NMM (0.220 mL, 2.001 mmol) were added. The reaction was stirred at RT for 18 h under argon. The reaction was diluted with 25 mL water, stirred for 15 min, and filtered to afford 2-chloro-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (0.099 g, 0.215 mmol, 42.9 % yield) as a white solid. ^{1}H

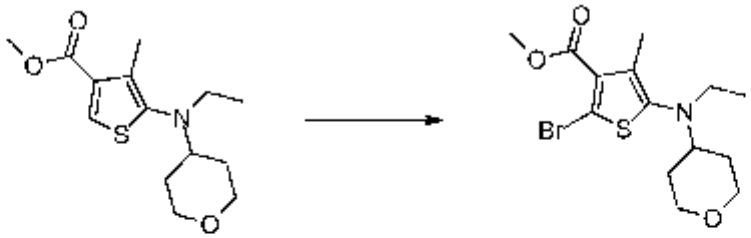
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (br. s., 1 H) 8.29 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 2.83 - 2.97 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 1.63 - 1.75 (m, 2 H) 1.31 - 1.47 (m, 2 H) 0.90 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 438.

Example 54

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxamide hydrochloride



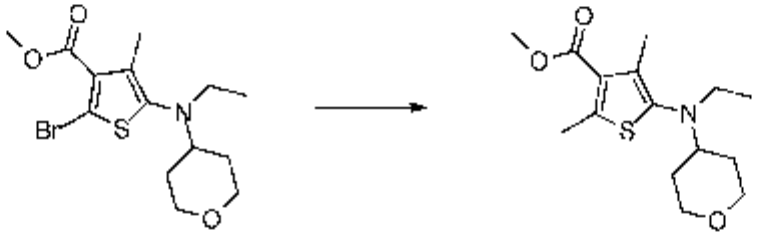
a) Methyl 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



A solution of methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.307 g, 1.083 mmol) in DMF (2 mL) was treated with NBS (0.270 g, 1.517 mmol) and stirred under argon at RT. After 15 min, the reaction was diluted with water (10 mL) and saturated Na_2CO_3 (1 mL, pH 9). The resulting suspension was extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The organics were washed with water (50 mL), brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to a greenish tar. The material was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 12 g silica using a gradient of heptane : EtOAc (0-30%) to afford methyl 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.258 g, 0.691 mmol, 63.8 % yield) as an orange tar. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 - 3.88 (m, 5 H) 3.27 (m, J=11.70, 11.70, 1.90 Hz, 2 H) 2.88 - 2.98 (m, 3

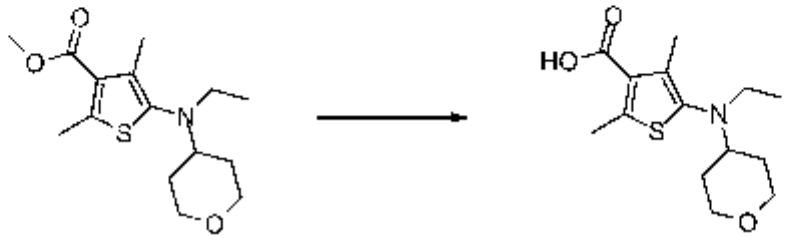
H) 2.14 (s, 3 H) 1.70 (m, *J*=12.40, 1.80 Hz, 2 H) 1.38 (m, *J*=12.00, 12.00, 12.00, 4.50 Hz, 2 H) 0.90 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 362, 364.

b) Methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxylate



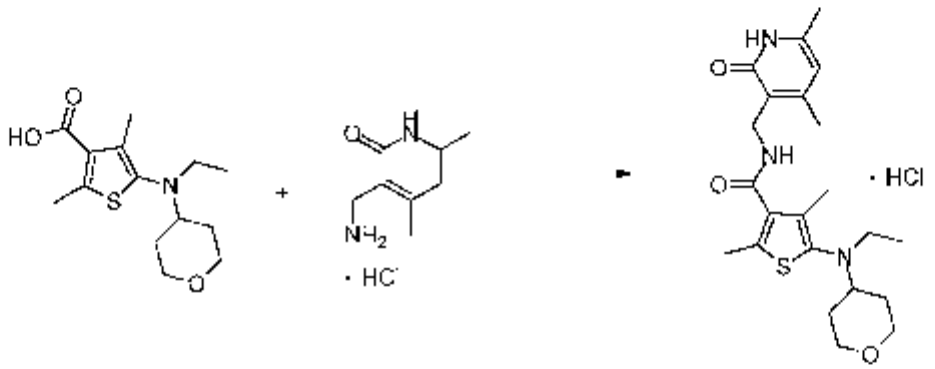
Methyl 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.258 g, 0.712 mmol), Cs_2CO_3 (0.464 g, 1.424 mmol) and $PdCl_2$(dppf)-DCM adduct (0.058 g, 0.071 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) and water (1.667 mL) was treated with 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (0.149 mL, 1.068 mmol). The reaction *vial* was flushed with argon, sealed, and heated at 85 °C for 30 min. The reaction was allowed to cool to RT and the organic phase was concentrated onto silica. The material was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 12 g silica using a gradient of EtOAc in heptanes (0-20%) to afford methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxylate (0.122 g, 0.345 mmol, 48.4 % yield) as a clear oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (dd, *J*=12.00, 1.89 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.37 (td, *J*=11.75, 1.77 Hz, 2 H) 2.83 - 3.06 (m, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.78 (dd, *J*=12.63, 1.77 Hz, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 0.91 - 1.04 (m, 3 H). MS(ES) [M+H] 298.

c) 5-(Ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxylic acid



5-(Ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxylic acid (0.116 g, 0.344 mmol, 84 % yield) was obtained as a white solid following the general procedure of Example 50b and was used without purification. MS(ES) $[M+H]^+$ 284.

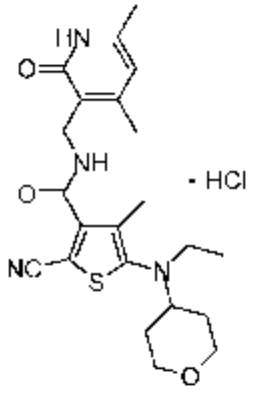
d) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxamide hydrochloride



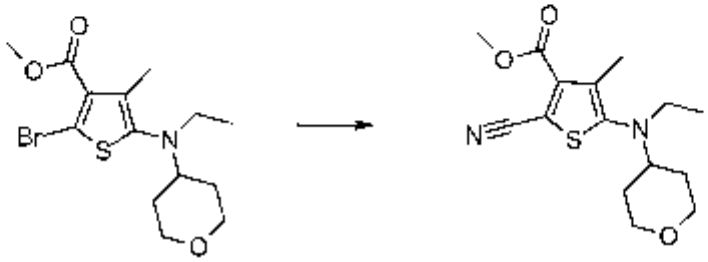
5-(Ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxylic acid (0.116 g, 0.409 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.085 g, 0.450 mmol), EDC (0.094 g, 0.491 mmol), and HOAt (0.067 g, 0.491 mmol) were combined. DMF (3 mL) and NMM (0.180 mL, 1.637 mmol) were added. The reaction was stirred at RT for 2 h under argon. The reaction was concentrated to a thick tar on a rotavap (60 °C bath temperature). The material was concentrated onto silica and purified on an ISCO® Combiflash RF on 12 g silica using a gradient of $CHCl_3$:MeOH w/ 1% NH_4OH (0-15%). The product fractions were combined and concentrated to give a clear sticky tar. The residue was dissolved in 3 mL 50/50 MeOH/water with 2 drops TFA and purified by RP-HPLC (Gilson®, Sunfire C18 OBD 5 uM column, gradient of 5-55% MeCN in water with 0.1% TFA). The product fractions were combined, treated with 5M HCl (1 mL), and concentrated to afford N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxamide (0.124 g, 0.259 mmol, 63.4 % yield) as its hydrochloride salt (clear glassy solid that was dried to a white foam under hi-vac). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1 H) 8.02 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.25 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.75, 2.40 Hz, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 2 H) 2.87 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 1.69 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 1.30 - 1.48 (m, 2 H) 0.88 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 418.

Example 55

2-Cyano-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride

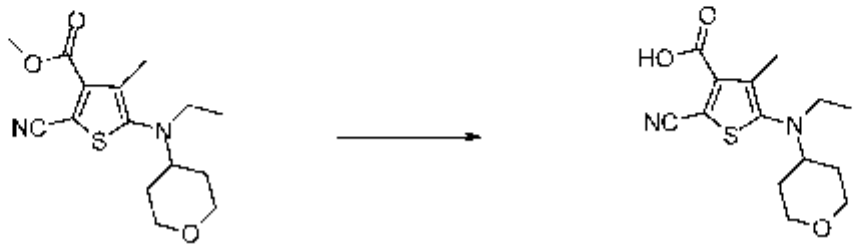


a) Methyl 2-cyano-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



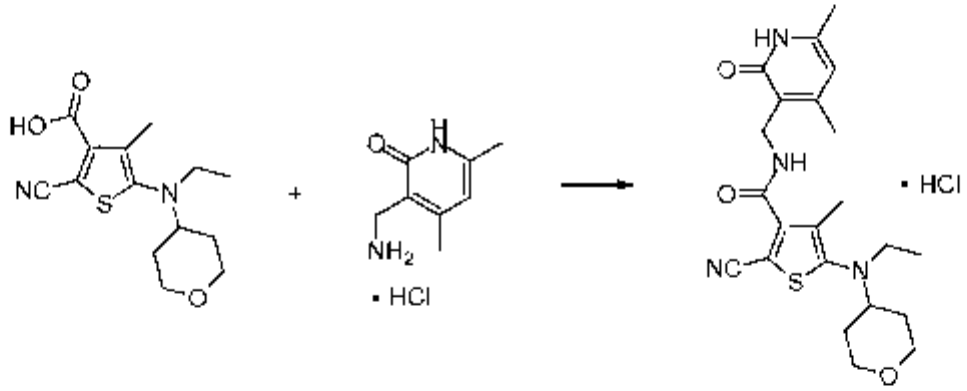
A solution of methyl 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.276 g, 0.762 mmol) in DMF (3 mL) was treated with copper(I) cyanide (0.082 g, 0.914 mmol). The resulting tan mixture was heated under argon at 130 °C for 30 min, at which time it was allowed to cool to RT and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 24 g silica using a gradient of heptane : EtOAc (0-5%) to afford methyl 2-cyano-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.045 g, 0.131 mmol, 17.24 % yield) as a crude red oil. MS(ES) $[M+H]^+$ 309.

b) 2-Cyano-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



2-Cyano-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.043 g, 0.139 mmol, 95 % yield) was obtained as a white solid following the general procedure of Example 50b and was used without purification. MS(ES) [M+H] 295.

c) 2-Cyano-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride

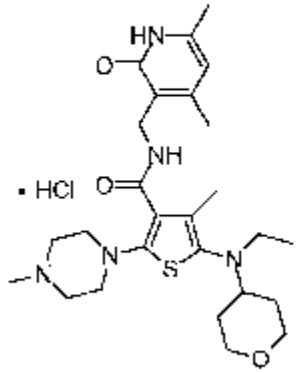


2-Cyano-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.041 g, 0.139 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.029 g, 0.153 mmol), EDC (0.032 g, 0.167 mmol), and HOAt (0.023 g, 0.167 mmol) were combined. DMF (1.5 mL) and NMM (0.061 mL, 0.557 mmol) were added. The reaction was stirred at RT for 1 h under argon. The reaction was diluted with water (8 mL) and stirred for 5 min. The resulting heterogeneous mixture was concentrated onto Isolute® HM-N. The material was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 30 g C18aq GOLD using a gradient of 0-100% MeOH in water with 0.1% formic acid. The product fraction was treated with 5 M HCl (1 mL) and concentrated to a yellow glassy solid. Evaporation from MeOH afforded 2-cyano-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-

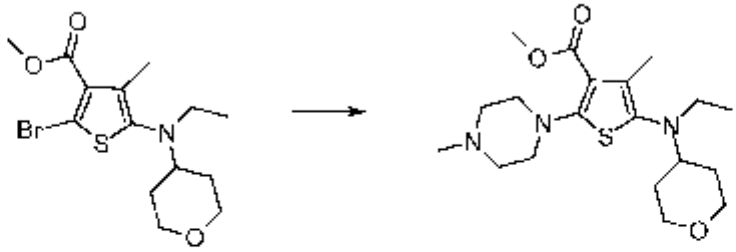
methylthiophene-3-carboxamide (0.039 g, 0.080 mmol, 57.2 % yield) as its hydrochloride salt (light yellow solid). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1 H) 8.57 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.29 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.85 (dd, J=11.24, 3.41 Hz, 2 H) 3.22 - 3.32 (m, 2 H) 2.97 - 3.13 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 1.68 (d, J=10.36 Hz, 2 H) 1.50 (qd, J=12.00, 4.42 Hz, 2 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 429.

Example 56

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride



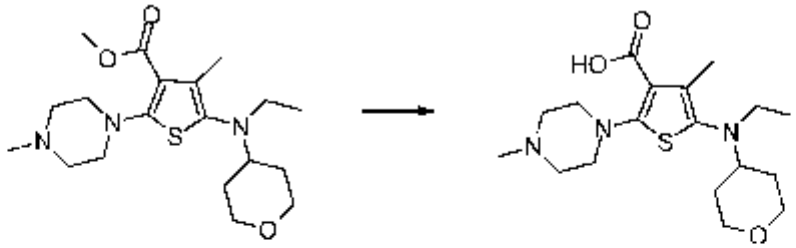
a) Methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxylate



Methyl 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.169 g, 0.466 mmol), 1-methylpiperazine (0.078 mL, 0.700 mmol) and Cs_2CO_3 (0.228 g, 0.700 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) were degassed with bubbling argon for 10 min. $Pd_2(dba)_3$ (0.043 g, 0.047 mmol) and Xantphos (0.040 g, 0.070 mmol) were added. The reaction *vial* was sealed and heated overnight at 110 °C. The reaction was allowed to cool to RT, concentrated onto Isolute® HM-N and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 50 g C18aq Gold using a gradient of water : MeOH w/ 0.1% formic acid (0-60%). The product fraction was concentrated to afford methyl 5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxylate

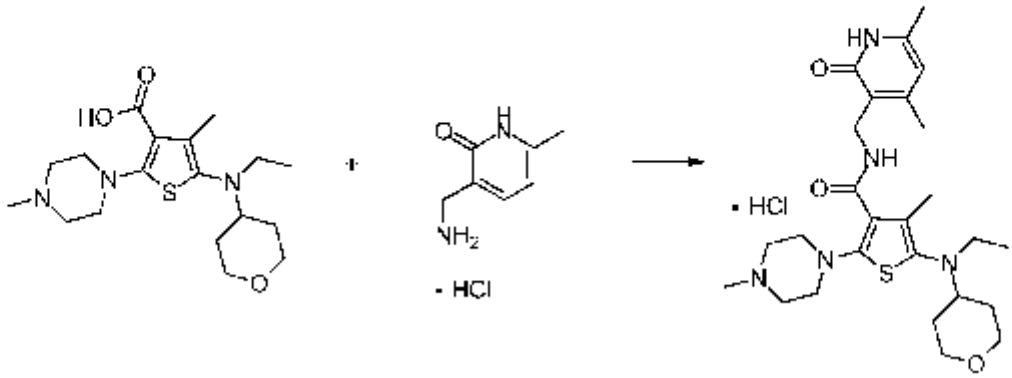
(0.039 g, 0.097 mmol, 20.82 % yield) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 3.94 (dd, J=11.87, 2.27 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 8 H) 2.90 - 3.02 (m, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 1.79 (dd, J=12.76, 1.64 Hz, 2 H) 1.52 (qd, J=12.00, 4.42 Hz, 2 H) 0.95 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 382.

b) 5-(Ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxylic acid



5-(Ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxylic acid (0.037 g, 0.096 mmol, 94 % yield) was obtained as a yellow solid following the general procedure of Example 50b and was used without purification. MS(ES) $[M+H]^+$ 368.

c) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride

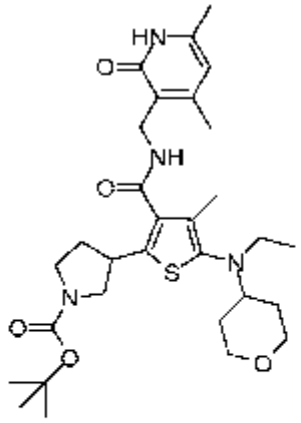


5-(Ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxylic acid (0.037 g, 0.101 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.021 g, 0.111 mmol), EDC (0.023 g, 0.121 mmol), and HOAt (0.016 g, 0.121 mmol) were combined. DMF (1.5 mL) and NMM (0.044 mL, 0.403 mmol) were added. The reaction was stirred at RT for 2 h under argon.

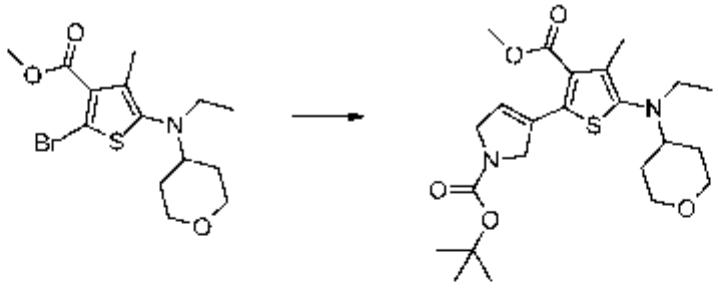
The mixture was diluted with water (1.5 mL) and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 30 g C18aq Gold using a gradient of water : MeOH w/ 0.1% formic acid (0-60%). The product fractions were combined and concentrated to a light pink glassy solid. The material was re-purified by RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100 Varian Polaris C18, gradient of 10-90% MeCN in water with 0.1% formic acid) The product fractions were combined, treated with 1M HCl (1 mL), and concentrated to afford N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxamide (0.009 g, 0.016 mmol, 16.28 % yield) as its hydrochloride salt (clear glassy solid). ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 6.14 (s, 1 H) 4.47 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.93 (d, *J*=11.62 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 3 H) 3.03 (t, *J*=4.55 Hz, 4 H) 2.85 - 2.99 (m, 6 H) 2.60 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 1.78 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 1.41 - 1.64 (m, 2 H) 0.94 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 502.

Example 57

tert-Butyl 3-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

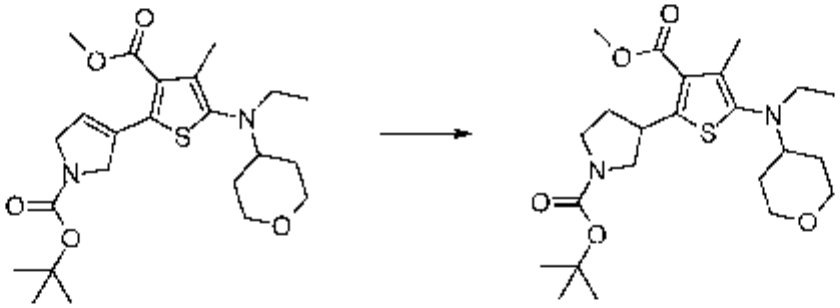


a) tert-Butyl 3-(5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-3-(methoxycarbonyl)-4-methylthiophen-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate



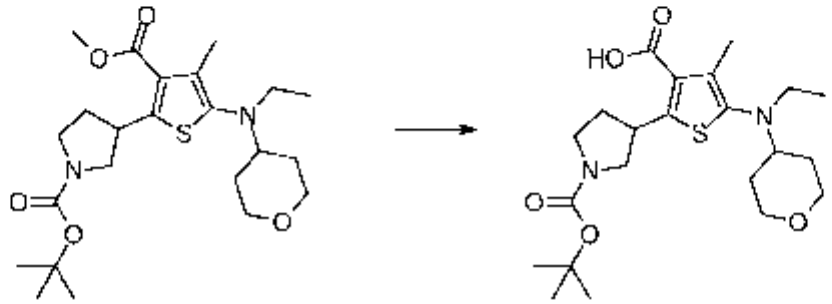
Methyl 2-bromo-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (0.191 g, 0.527 mmol), Cs_2CO_3 (0.344 g, 1.054 mmol) and $PdCl_2$(dppf)-DCM adduct (0.043 g, 0.053 mmol) in 1,4-dioxane (4 mL) and water (1.333 mL) were treated with tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (0.191 mL, 0.580 mmol). The reaction *vial* was flushed with argon, sealed, and heated at 85 °C for 60 min. The reaction was allowed to cool to RT. The material was concentrated onto Isolute® HM-N and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 50 g C18aq Gold using a gradient of water : MeOH w/ 0.1% formic acid (0-100%). The product fraction was concentrated to afford tert-butyl 3-(5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-3-(methoxycarbonyl)-4-methylthiophen-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (0.195 g, 0.411 mmol, 78 % yield) as a light orange oil. MS(ES) $[M-H]^+$ 451.

b) tert-Butyl 3-(5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-3-(methoxycarbonyl)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



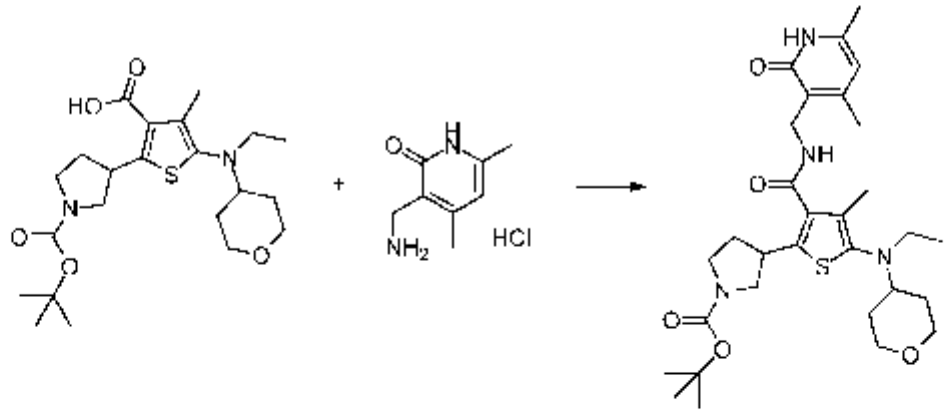
A solution of tert-butyl 3-(5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-3-(methoxycarbonyl)-4-methylthiophen-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (0.150 g, 0.333 mmol) in MeOH (7.5 mL) at RT was reduced overnight under an atmosphere of H_2 with catalytic 20% palladium hydroxide on carbon (Degussa type) (0.023 g, 0.033 mmol). The following morning, the material was concentrated onto Isolute® HM-N and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 50 g C18aq Gold using a gradient of water : MeOH w/ 0.1% formic acid (0-100%). The product fractions were concentrated to afford tert-butyl 3-(5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-3-(methoxycarbonyl)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (0.115 g, 0.229 mmol, 68.7 % yield) as a light yellow oil. MS(ES) $[M+H]^+$ 453.

c) 2-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



2-(1-(tert-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.111 g, 0.240 mmol, 95 % yield) was obtained as a yellow solid following the general procedure of Example 50b and was used without purification. MS(ES) $[M+H]^+$ 439.

d) tert-Butyl 3-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

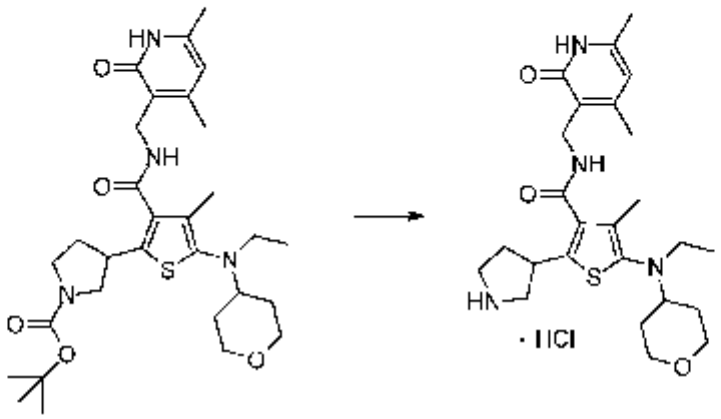


2-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (0.111 g, 0.253 mmol), 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (0.053 g, 0.278 mmol), EDC (0.058 g, 0.304 mmol), and HOAt (0.041 g, 0.304 mmol) were combined. DMF (3 mL) and NMM (0.111 mL, 1.012 mmol) were added. The reaction was stirred at RT overnight under argon. The mixture was diluted with 10 mL water and purified on an ISCO® Combiflash Rf on 50 g C18aq Gold using a gradient of water : MeOH w/ 0.1% formic acid (0-35%). Product fractions were combined, concentrated, and re-concentrated from MeOH to afford tert-butyl 3-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

(0.073 g, 0.121 mmol, 47.8 % yield) as a light yellow foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1 H) 8.10 (t, *J*=4.93 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 4.23 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 3.83 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.53 - 3.61 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 3 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.10 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.74 - 1.86 (m, 1 H) 1.68 (d, *J*=12.63 Hz, 2 H) 1.32 - 1.47 (m, 11 H) 0.88 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 573.

Example 58

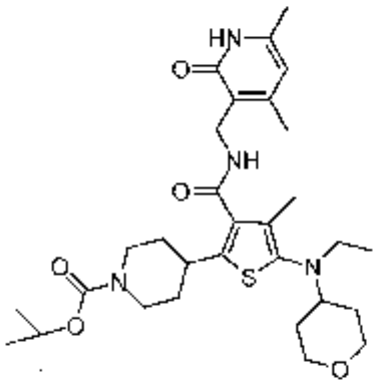
N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride



A solution of tert-butyl 3-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (0.063 g, 0.110 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) was treated with 4 M HCl in dioxanes (0.1 mL, 0.400 mmol) and stirred at RT. After 3 days, the reaction was concentrated to afford N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide (0.051 g, 0.095 mmol, 87 % yield) as its hydrochloride salt (off-white solid). ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 6.60 (s, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 3.89 - 4.04 (m, 3 H) 3.75 (dd, *J*=11.49, 8.21 Hz, 1 H) 3.56 (ddd, *J*=11.62, 8.59, 2.78 Hz, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 3 H) 3.01 - 3.19 (m, 4 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 1.99 - 2.18 (m, 4 H) 1.82 (d, *J*=12.38 Hz, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 2 H) 0.98 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 473.

Example 59

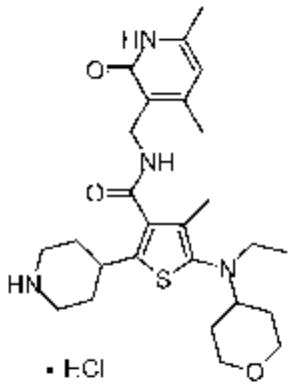
tert-Butyl 4-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)piperidine-1-carboxylate



tert-Butyl 4-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)piperidine-1-carboxylate (0.360 g, 0.583 mmol, 64.5 % yield) was prepared following the general procedure of Example 57 and was isolated as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1 H) 8.00 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.22 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.96 (d, J=10.36 Hz, 2 H) 3.83 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 3.25 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 1.79 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 1.67 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 1.35 - 1.47 (m, 12 H) 1.19 - 1.33 (m, 2 H) 0.87 (t, J=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 587.

Example 60

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride

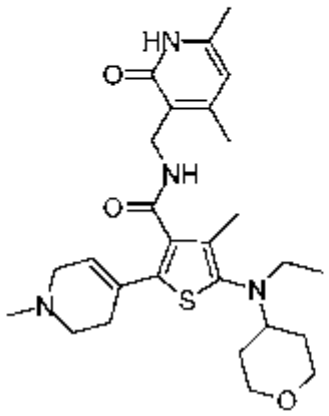


N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide (0.177 g, 0.346

mmol, 60.5 % yield) was prepared following the general procedure of Example 58 and was isolated as a light pink foam. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 6.12 (s, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.92 (dd, *J*=12.00, 2.40 Hz, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 3 H) 3.07 (td, *J*=13.07, 2.91 Hz, 2 H) 2.92 - 3.02 (m, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.14 (d, *J*=13.89 Hz, 2 H) 2.03 (s, 3 H) 1.73 - 1.94 (m, 4 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 0.94 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 487.

Example 61

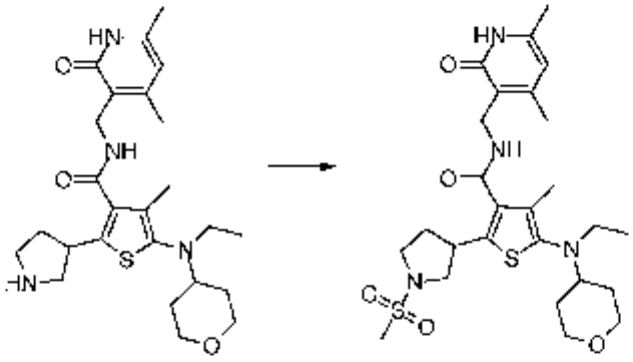
N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)thiophene-3-carboxamide



N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)thiophene-3-carboxamide (0.104 g, 0.198 mmol, 47.8 % yield) was prepared following the general procedure of Example 57 and was isolated as a light yellow foam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1 H) 8.04 (t, *J*=5.18 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 5.81 (m, *J*=3.50, 3.50 Hz, 1 H) 4.20 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 3.83 (dd, *J*=11.37, 2.78 Hz, 2 H) 3.25 (t, *J*=10.86 Hz, 2 H) 2.82 - 2.98 (m, 5 H) 2.38 - 2.45 (m, 2 H) 2.30 (br. s., 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.69 (d, *J*=10.86 Hz, 2 H) 1.41 (qd, *J*=12.04, 4.29 Hz, 2 H) 0.89 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H] 499.

Example 62

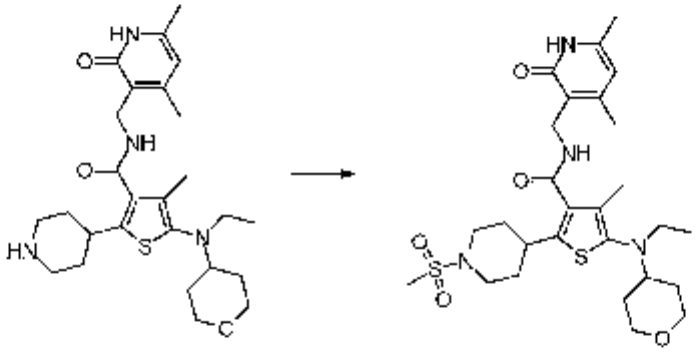
N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide



A slurry of N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride (0.051 g, 0.100 mmol) in $CHCl_3$ (2 mL) was treated with TEA (60 µL, 0.430 mmol). After 1 minute of stirring, the homogeneous tan solution was treated with methanesulfonyl chloride (9 µL, 0.115 mmol) and maintained at RT under argon for 30 min. The reaction solution was purified on an ISCO® Combiflash Rf on 12 g silica using a gradient of heptane : (3/1) EtOAc / EtOH w/ 1% NH_4OH). The product fraction was concentrated to afford a clear oil. Trituration with MeOH afforded N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide (0.032 g, 0.055 mmol, 55.1 % yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 6.11 (s, 1 H) 4.45 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 3.93 (dd, J=12.00, 2.15 Hz, 2 H) 3.80 (tt, J=9.66, 7.14 Hz, 1 H) 3.59 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (ddd, J=9.92, 8.27, 2.78 Hz, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 3 H) 3.16 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.33 (dtd, J=12.60, 6.52, 6.52, 2.91 Hz, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.97 - 2.02 (m, 1 H) 1.79 (dt, J=12.76, 1.96 Hz, 2 H) 1.47 - 1.61 (m, 2 H) 0.95 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 551.

Example 63

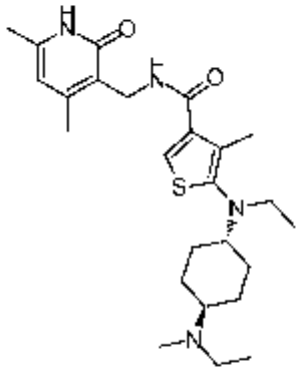
N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide



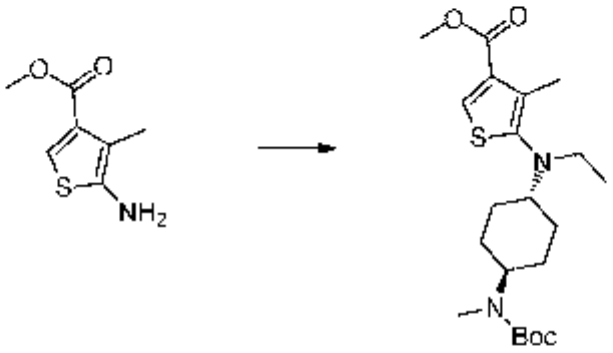
N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide (0.026 g, 0.044 mmol, 42.6 % yield) was prepared following the general procedure of Example 62 and was isolated as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 6.11 (s, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 3.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 3.75 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.92 - 2.99 (m, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 5 H) 1.78 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 1.45 - 1.71 (m, 4 H) 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H]$^+$ 565.

Example 64

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl((trans)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

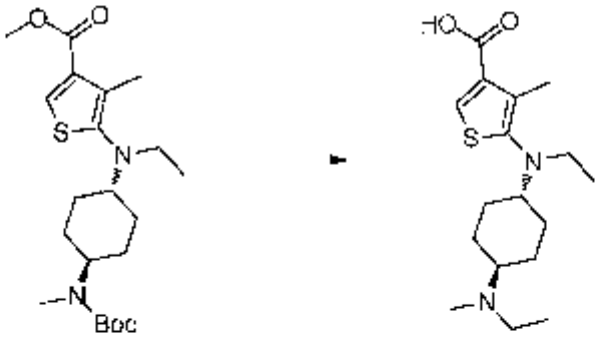


a) Methyl 5-((4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



A solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (160 mg, 0.934 mmol), tert-butyl methyl(4-oxocyclohexyl)carbamate (255 mg, 1.121 mmol) and AcOH (0.053 mL, 0.934 mmol) in DCE (6 mL) was stirred for 30 min at RT. $NaBH(OAc)_3$ (792 mg, 3.74 mmol) was added and the solution was stirred for 1 h. Acetaldehyde (0.079 mL, 1.402 mmol) was added and the solution was stirred for 1 h. The reaction was quenched with water (5 mL) and 1 M Na_2CO_3 (5 mL). The mixture was diluted with DCM (40 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (10 % EtOAc:hexane) to give methyl 5-((4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (203 mg, 0.470 mmol, 50.3 % yield) as colorless oil (7:3 mixture of cis- and trans-isomers). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, J=16.42 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 2.87-3.05 (m, 2H), 2.63-2.83 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.00 (d, J=7.58 Hz, 2H), 1.57-1.86 (m, 3H), 1.43-1.51 (m, 11H), 0.86-1.05 (m, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 411.2.

b) 5-(Ethyl((trans)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid

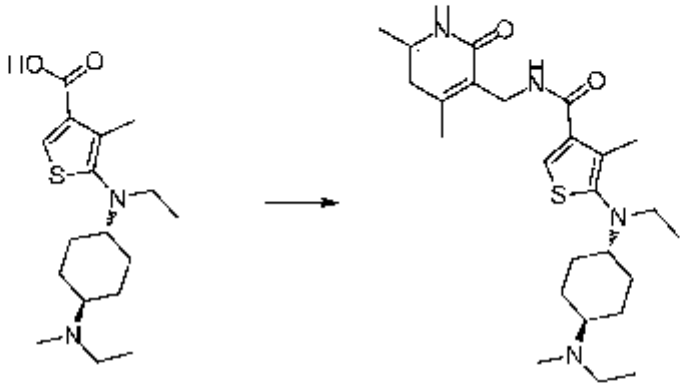


To a solution of methyl 5-((4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (203 mg, 0.494 mmol) in DCM (5 mL) was added TFA (2.5 mL). The reaction was stirred for 1 h, at which time it was evaporated. The residue was partitioned between EtOAc (30 mL) and 1 M Na_2CO_3 (20 mL). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated.

To a solution of the residue in acetone (7.5 mL) was added potassium carbonate (205 mg, 1.483 mmol) and iodoethane (0.034 mL, 0.544 mmol). The reaction was stirred overnight at RT, at which time it was filtered and evaporated.

To a solution of the residue in MeOH (10 mL) was added 5 M NaOH (0.494 mL, 2.472 mmol). The reaction was heated at 45 °C for 24 h, at which time 6 M HCl (0.5 mL) was added. The mixture was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC (12 to 25 % AcCN:H_2O with 0.1 % formic acid modifier) to give 5-(ethyl((trans)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (80 mg, 0.231 mmol, 46.7 % yield) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.05 (q, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00-2.21 (m, 4H), 1.61 (dq, *J*=2.53, 12.38 Hz, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.34 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 0.96 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 325.2.

c) N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl((trans)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

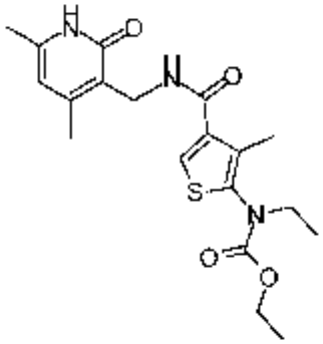


To a suspension of 5-(ethyl((trans)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (80 mg, 0.247 mmol) in DMF (5 mL) was added EDC (56.7 mg, 0.296 mmol), followed by HOAt (40.3 mg, 0.296 mmol) and 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (55.8 mg, 0.296 mmol). After 5 minutes,

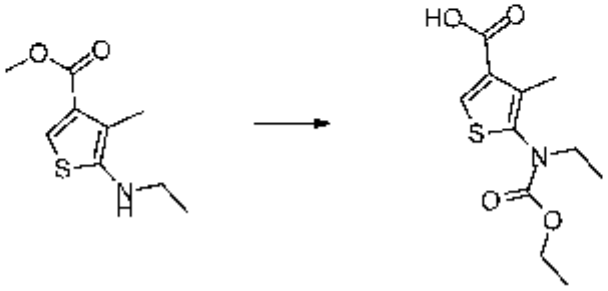
NMM (0.108 mL, 0.986 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 4 h. Water (1 mL) was added and the reaction mixture was purified directly by preparative HPLC (5 to 30 % AcCN:water with 0.1 % formic acid) to give N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl((trans)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (30 mg, 0.062 mmol, 25.2 % yield) as white foam ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d$_4$) δ 7.56 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.11-3.26 (m, 3H), 3.02 (q, *J*=6.91 Hz, 2H), 2.86 (tt, *J*=3.47, 11.56 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.32 (t, *J*=7.33 Hz, 3H), 0.95 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 459.3.

Example 65

Ethyl (4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)carbamate



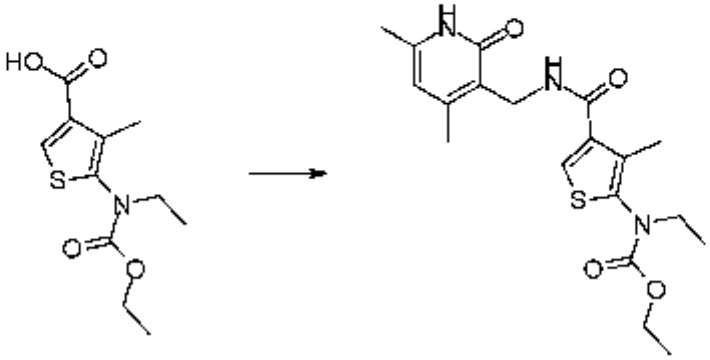
a) 5-((Ethoxycarbonyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



To a solution of methyl 5-(ethylamino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (100 mg, 0.502 mmol) in $CHCl_3$ (10 mL) was added ethyl chloroformate (0.241 mL, 2.509 mmol). The reaction was maintained overnight, at which time it was concentrated. The residue was purified by column chromatography (10 % EtAOc : Hexane).

To a solution of the purified residue in MeOH (5 mL) was added 1 M NaOH (2 mL, 2.0 mmol). The reaction was stirred overnight, at which time it was neutralized with 6 M HCl and evaporated to give 5-((ethoxycarbonyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (100 mg, 0.194 mmol, 38.7 % yield), contaminated with NaCl (assumed 50 w/w%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.22 (m, 6 H) 2.09 - 2.16 (m, 3 H) 3.55 (q, *J*=7.07 Hz, 3 H) 4.06 (br. s., 2 H) 8.13 (s, 1 H) 12.69 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^-$ 258.0

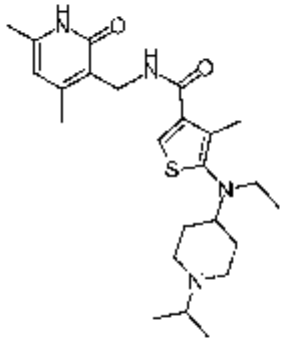
b) Ethyl (4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)carbamate



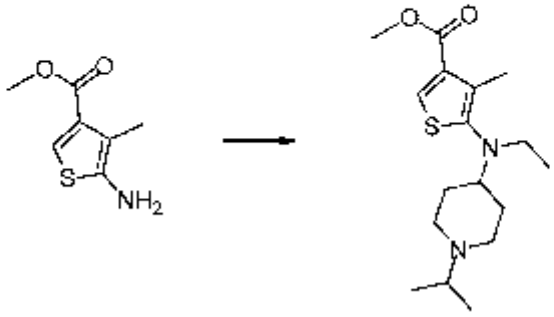
To a suspension of 5-((Ethoxycarbonyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (50 mg, 0.194 mmol) (mixture with NaCl, assumed 50 w/w %) in DMF (5 mL) was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one (32.5 mg, 0.214 mmol), EDC (44.7 mg, 0.233 mmol) and HOAt (31.7 mg, 0.233 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min, at which time NMM (0.085 mL, 0.777 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 40 °C for 1 h. Water (2 mL) was added and the reaction mixture was purified by preparative HPLC (5 to 70 % AcCN:H_2O with 0.1 % formic acid) to give ethyl (4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)carbamate (35 mg, 0.085 mmol, 43.7 % yield) as white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ ppm 1.18 (t, *J*=7.07 Hz, 6 H) 2.15 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 3.64 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.14 (br. s., 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 392.1.

Example 66

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

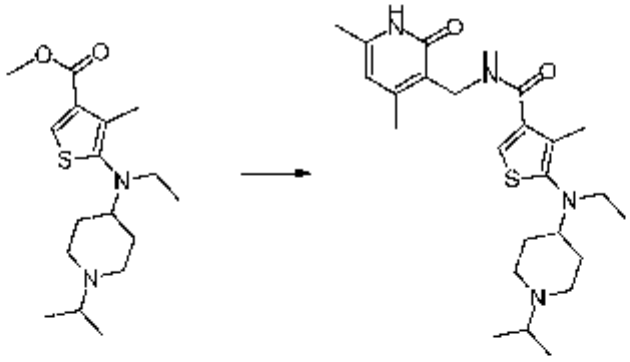


a) Methyl 5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate



Following the general procedure described in Example 64a using 1-isopropylpiperidin-4-one, methyl 5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (70.2 % yield) was prepared as white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 8.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98-3.29 (m, 6H), 2.78 (t, J=11.62 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (d, J=13.14 Hz, 2H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.82 Hz, 6H), 0.97 (t, J=7.07 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 325.1.

b) N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

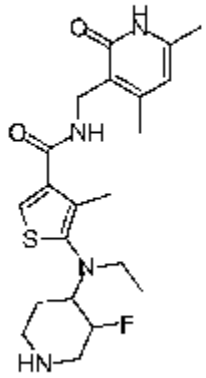


To a solution of methyl 5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylate (280 mg, 0.863 mmol) in MeOH (8 mL) was added 6 M NaOH (1 mL, 6.0 mmol). The reaction mixture was heated at 45 °C overnight, at which time 6 M HCl (1 mL) was added and the mixture was concentrated.

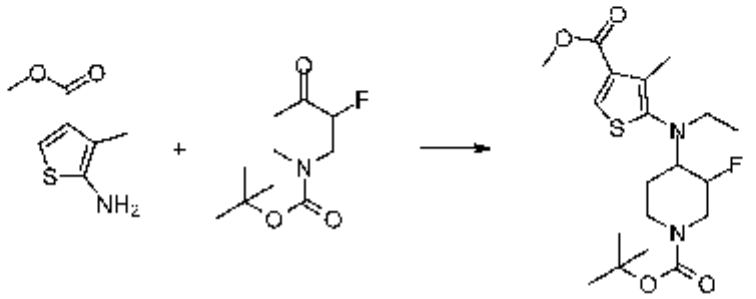
To a suspension of the resultant solid in DMF (5 mL) was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one (144 mg, 0.949 mmol), EDC (199 mg, 1.035 mmol) and HOAt (141 mg, 1.035 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min, at which time NMM (0.379 mL, 3.45 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 40 °C for 1 h. The reaction mixture was purified directly by preparative HPLC (5-40 % AcCN.H_2O with 0.1 % formic acid as modifier) to give N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (156 mg, 0.305 mmol, 35.4 % yield) as white solid ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7.62 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.40-3.56 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=6.06 Hz, 6H), 2.15 (d, *J*=12.13 Hz, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.34 (d, *J*=6.82 Hz, 6H), 0.97 (t, *J*=7.07 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 445.2.

Example 67

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

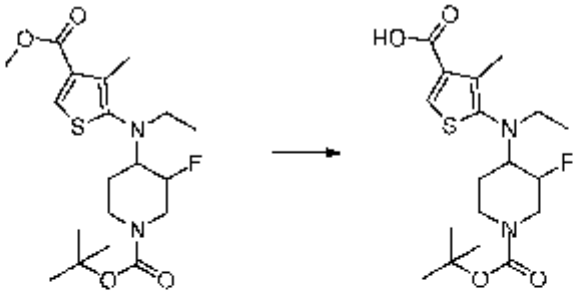


a) tert-Butyl 4-(ethyl(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)amino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate



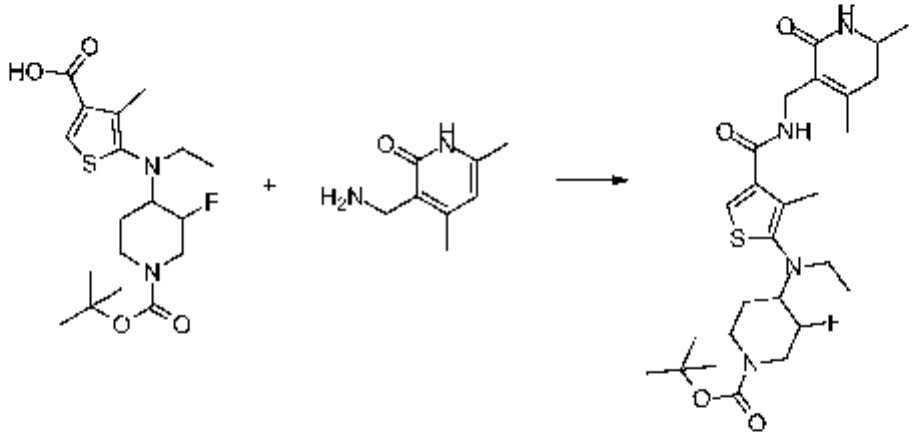
Following the general reductive amination procedure described in Example 64a, tert-butyl 4-(ethyl(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)amino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (728 mg, 51%) was prepared as an oily residue. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ. 8.11 (s, 1H), 4.59 - 5.03 (m, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 - 3.11 (m, 3H), 2.80 (br. s., 1H), 2.67 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.50 - 1.71 (m, 2H), 1.37 (s, 8H), 0.80 - 0.90 (m, 4H). MS(ES) [M+H] 401.

b) 5-((1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



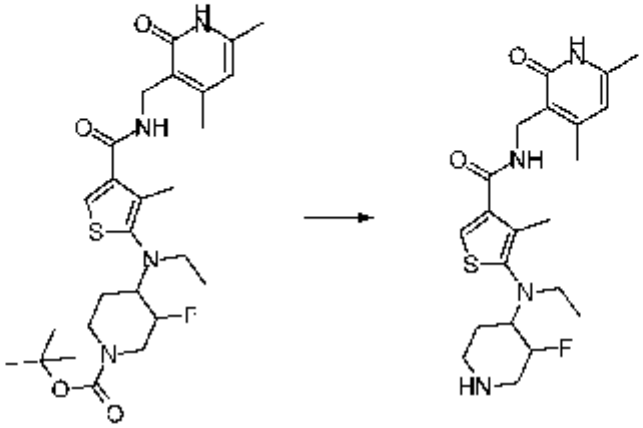
Following the general saponification procedure described in Example 64a in Example 64a, 5-((1-(tert-butoxycarbonyl)-3-fluoropiperidin-4-yl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (1.3 g) was prepared. MS(ES) $[M-H]^-$ 387.

c) tert-Butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate



Following the general coupling procedure described in Example 64c, tert-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (848 mg, 92%) was prepared. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 11.49 (s, 1H), 7.96 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.22 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 4.00 (br. s., 1H), 2.86 - 3.09 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 9H), 1.56 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.45 (m, 9H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 521.

d) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide

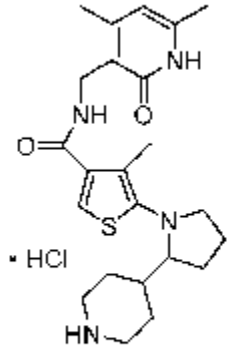


Following the general Boc-deprotection procedure described within and purification by flash chromatography (DCM : 90/10/1 DCM/MeOH/NH4OH), N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide (264 mg, 78%) was prepared. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ:

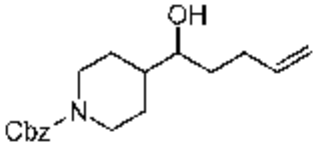
11.49 (br. s., 1H), 7.95 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.22 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.96 - 3.07 (m, 3H), 2.76 - 2.95 (m, 2H), 2.55 - 2.67 (m, 1H), 2.25 - 2.47 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 9H), 1.60 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 1.44 - 1.52 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES) $[M-H]^+$ 421.

Example 68

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride

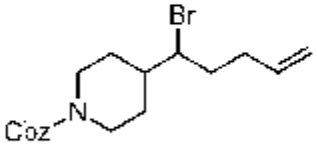


a) Benzyl 4-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate



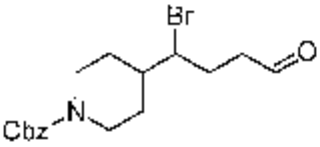
To a cooled (-78 °C) solution of benzyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate (2.3 g, 9.30 mmol) in THF (70 mL) was added but-3-en-1-ylmagnesium bromide, 0.5M in THF (37.2 mL, 18.60 mmol) dropwise over 20 min. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 80% EtOAc/hexanes) to give benzyl 4-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (1.21 g) as a pale yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 - 1.89 (m, 9 H), 2.08 - 2.38 (m, 2 H), 2.76 (br. s., 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.93 - 5.21 (m, 5 H), 5.86 (ddt, J=17.05, 10.23, 6.69, 6.69 Hz, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 5 H). MS(ES) [M+H] 304.1.

b) Benzyl 4-(1-bromopent-4-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate



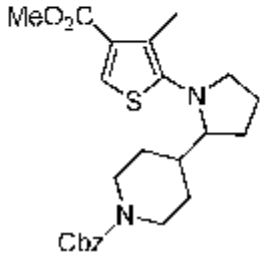
To a cooled (0 °C) solution of benzyl 4-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (850 mg, 2.80 mmol) and carbon tetrabromide (1208 mg, 3.64 mmol) in THF (16 mL) was added triphenylphosphine (955 mg, 3.64 mmol) portionwise. The mixture was stirred at RT for 5 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give benzyl 4-(1-bromopent-4-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (402 mg) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 - 1.55 (m, 1 H), 1.68 - 2.03 (m, 5 H), 2.21 (dq, J=15.16, 7.49 Hz, 1 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.78 (br s., 2 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 4.98 - 5.23 (m, 4 H), 5.79 (m, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 5 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 366.0, 368.0.

c) Benzyl 4-(1-bromo-4-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate



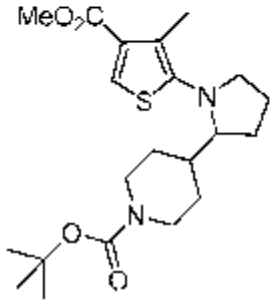
To a solution of benzyl 4-(1-bromopent-4-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (400 mg, 1.092 mmol) in acetone (3 mL) and water (0.667 mL) were added NMO (154 mg, 1.310 mmol) and osmium tetroxide and 2.5% in t-BuOH (0.055 mL, 4.37 μmol). The mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was treated with THF (6 mL) and water (3 mL), and sodium periodate (467 mg, 2.184 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at RT for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give benzyl 4-(1-bromo-4-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate (360 mg) as pale yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 - 1.57 (m, 1 H), 1.69 - 1.94 (m, 2 H), 1.99 - 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.32 (m, 1 H), 2.69 - 2.91 (m, 4 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 4.21 - 4.45 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 9.81 - 9.90 (m, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 368.0, 370.0.

d) Benzyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (150mg, 0.876 mmol) in MeOH (8 mL) were added benzyl 4-(1-bromo-4-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate (355 mg, 0.964 mmol) and AcOH (0.050 mL, 0.876 mmol). The mixture was stirred at RT for 30 min. $NaBH_3CN$ (138 mg, 2.190 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 1 h. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give benzyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (203 mg) as pale yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.32 (m, 2 H) 1.52 - 2.04 (m, 7 H) 2.30 - 2.37 (m, 3 H) 2.56 - 2.86 (m, 3 H) 3.18 - 3.32 (m, 1 H) 3.42 (dt, *J*=9.28, 5.72 Hz, 1 H) 3.83 - 3.88 (m, 3 H) 4.22 (br s, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 5 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H). MS(ES) [M+H] 443.2.

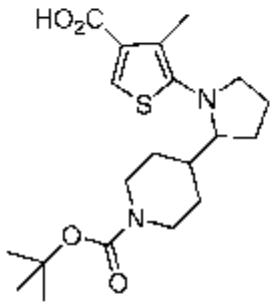
e) tert-Butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of benzyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.452 mmol) in DCM (5 mL) was added 33% HBr in AcOH (0.744 mL, 4.52 mmol). The mixture was stirred at RT for 5 h. The mixture was concentrated and the residue was treated with 10% $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated

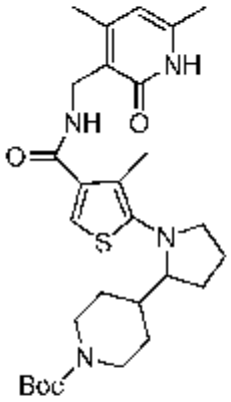
To a solution of the oily residue in DCM (5 mL) was added TEA (0.189 mL, 1.356 mmol) and Boc_2O (0.210 mL, 0.904 mmol). The mixture was stirred at RT for 6 h, quenched with 10% $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give tert-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (120 mg) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 - 1.32 (m, 3 H), 1.41 - 2.04 (m, 21 H), 2.33 (s, 3 H), 2.46 - 2.66 (m, 2 H), 2.78 (dt, *J*=9.16, 7.42 Hz, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.42 (dt, *J*=9.35, 5.68 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.14 (q, *J*=7.16 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H). MS(ES) [M+H] 409.1.

f) 5-(2-(1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



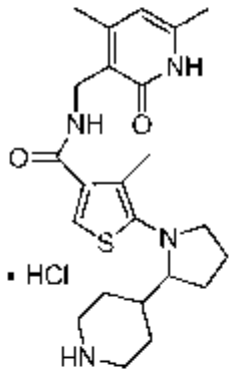
To a solution of tert-butyl 4-(1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (120 mg, 0.294 mmol) in MeOH (3 mL) was added 8 M NaOH (0.184 mL, 1.469 mmol). The mixture was heated at 60 °C for 18 h. The mixture was concentrated to remove the MeOH. The residue was treated with water and acidified using 1 N HCl. The precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give 5-(2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (110 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 - 1.30 (m, 1 H), 1.41 - 2.05 (m, 20 H), 2.35 (s, 3 H), 2.50 - 2.67 (m, 2 H), 2.74 - 2.90 (m, 1 H), 3.19 - 3.31 (m, 1 H), 3.45 (dt, *J*=9.22, 5.62 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 395.1.

g) tert-Butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of 5-(2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (110 mg, 0.279 mmol) in DMSO (3 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (68.4 mg, 0.362 mmol), NMM (0.184 mL, 1.673 mmol), EDC (107 mg, 0.558 mmol) and HOAt (76 mg, 0.558 mmol). The mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction mixture was quenched with water. The precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum to give tert-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (120 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.23 (m, 1 H), 1.41 - 2.02 (m, 20 H), 2.27 (m, 6H), 2.40 (s, 3 H), 2.49 - 2.67 (m, 2 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.40 (dt, *J*=9.16, 5.65 Hz, 1 H), 4.47 - 4.56 (m, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 529.2.

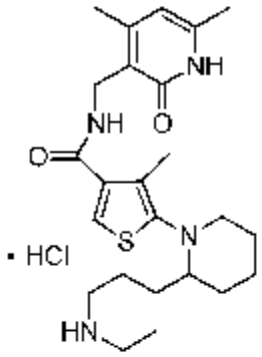
h) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride



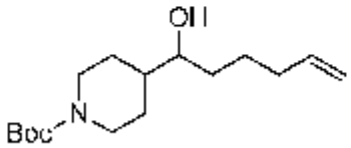
To a suspension of tert-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidin-2-yl)piperidine-1-carboxylate (120 mg, 0.227 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) was added 4 N HCl in dioxanes (1mL, 4.00 mmol). The mixture was stirred at RT for 3 h. The mixture was concentrated and the residue was purified using reverse-phase HPLC. The fractions containing the product were combined, treated with 1 N HCl, and concentrated to give N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide (55 mg) as its hydrochloride salt (pale brown solid). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.60 - 2.01 (m, 8 H) 2.13 - 2.34 (m, 9 H) 2.63 - 2.83 (m, 3 H) 3.12 - 3.41 (m, 4 H) 4.18 - 4.33 (m, 2 H) 5.67 - 5.85 (m, 1 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 8.67 - 9.02 (m, 2 H). MS(ES) [M+H] 429.2.

Example 69

5-([2,4'-Bipiperidin]-1-yl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride



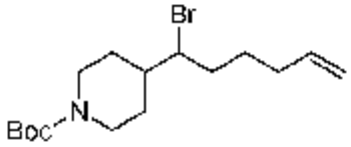
a) tert-Butyl 4-(1-hydroxyhex-5-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate



To a cooled (-78 °C) solution of tert-butyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate (1 g, 4.69 mmol) in THF (20 mL) was added pent-4-en-1-ylmagnesium bromide (11.25 mL, 5.63 mmol) dropwise over 10 min. The mixture was maintained at -78 °C for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH$_4$Cl aqueous solution and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 80% EtOAc/hexanes) to give tert-butyl 4-(1-hydroxyhex-5-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (780 mg) as a pale yellow oil.

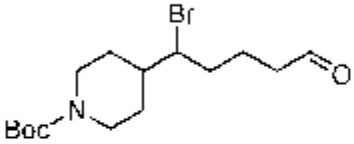
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 - 1.87 (m, 18 H), 2.02 - 2.21 (m, 2 H), 2.67 (m, 2H), 3.31 - 3.50 (m, 1 H), 4.02 - 4.29 (m, 2 H), 4.92 - 5.12 (m, 2 H), 5.83 (ddt, *J*=16.99, 10.29, 6.57, 6.57 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 284.2.

b) tert-Butyl 4-(1-bromohex-5-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate



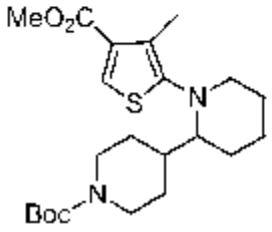
To a cooled (0 °C) solution of tert-butyl 4-(1-hydroxyhex-5-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (770 mg, 2.72 mmol) and carbon tetrabromide (1171 mg, 3.53 mmol) in THF (12 mL) was added triphenylphosphine (926 mg, 3.53 mmol) portionwise. The mixture was stirred at RT for 18 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give tert-butyl 4-(1-bromohex-5-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (540 mg) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 - 2.30 (m, 20 H), 2.69 (br. s., 1 H), 3.33 - 3.54 (m, 1 H), 4.19 (br. s., 1 H), 4.93 - 5.07 (m, 2 H), 5.70 - 5.97 (m, 1 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 346.1, 348.1.

c) tert-Butyl 4-(1-bromo-5-oxopentyl)piperidine-1-carboxylate



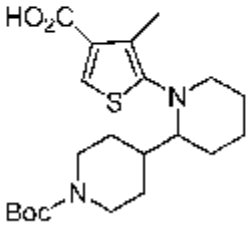
To a solution of tert-butyl 4-(1-bromohex-5-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (530 mg, 1.530 mmol) in acetone (8 mL) and water (0.9 mL) were added NMO (215 mg, 1.837 mmol) and osmium tetroxide (2.5% in t-BuOH, 0.077 mL, 6.12 μmol). The mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was treated with THF (6 mL) and water (3 mL). Sodium periodate (655 mg, 3.06 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at RT for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give tert-butyl 4-(1-bromo-5-oxopentyl)piperidine-1-carboxylate (480 mg) as a pale yellow oil. MS(ES) $[M+Na]^+$ 370.1, 372.1.

d) tert-Butyl 1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-[2,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate



To a solution of methyl 5-amino-4-methylthiophene-3-carboxylate (120 mg, 0.701 mmol) in MeOH (4 mL) were added tert-butyl 4-(1-bromo-5-oxopentyl)piperidine-1-carboxylate (269 mg, 0.771 mmol) and AcOH (0.040 mL, 0.701 mmol). The mixture was stirred at RT for 30 min. $NaBH_3CN$ (176 mg, 2.80 mmol) was added and the mixture was heated at 65 °C for 7 h. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 60% EtOAc/hexanes) to give tert-butyl 1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-[2,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate (84 mg) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 - 1.87 (m, 20 H), 2.28 - 2.73 (m, 8 H), 3.02 (m, 1 H), 3.86 (m, 4 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H). MS(ES) $[M-H]^+$ 423.2.

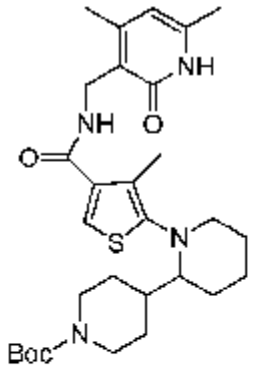
e) 5-(1'-(tert-Butoxycarbonyl)-[2,4'-bipiperidin]-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



To a solution of tert-butyl 1-(4-(methoxycarbonyl)-3-methylthiophen-2-yl)-[2,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate (56mg, 0.133 mmol) in MeOH (3 mL) was added NaOH (0.166 mL, 0.663 mmol). The mixture was heated at 40 °C for 18 h. The mixture was concentrated to remove the MeOH. The remaining aqueous solution was acidified using 1 N HCl and the precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give 5-(1'-(tert-butoxycarbonyl)-[2,4'-bipiperidin]-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (50

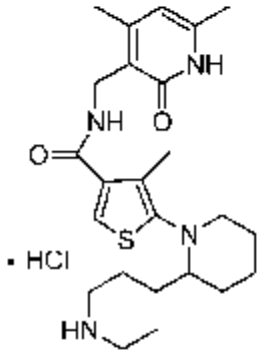
mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 – 2.30 (m, 20 H), 2.30 - 2.70 (m, 8 H), 3.05 - 3.07 (m, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^-$ 409.2.

f) tert-Butyl 1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-[2,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate



To a solution of 5-(1'-(tert-butoxycarbonyl)-[2,4'-bipiperidin]-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (50 mg, 0.122 mmol) in DMSO (2 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (30.0 mg, 0.159 mmol), NMM (0.067 mL, 0.612 mmol), EDC (46.9 mg, 0.245 mmol) and HOAt (33.3 mg, 0.245 mmol). The mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction was quenched with water. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried under vacuum to give tert-butyl 1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-[2,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate (53 mg) as an off-white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.18 (m, 2 H), 1.36 (s, 15 H), 1.48 - 1.73 (m, 5 H), 2.08 - 2.24 (m, 10 H), 2.93 (d, J=11.37 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=11.37 Hz, 2 H), 4.17 - 4.29 (m, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.95 (t, J=5.05 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 543.6.

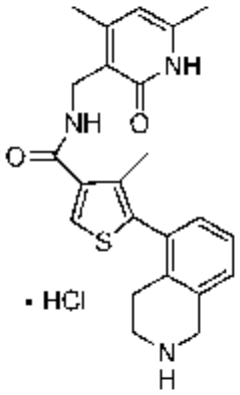
g) 5-([2,4'-Bipiperidin]-1-yl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide hydrochloride



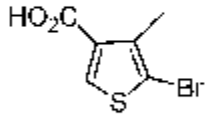
To a solution of tert-butyl 1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-[2,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate (51 mg, 0.094 mmol) in DCM (2 mL) was added TFA (0.5 mL, 6.49 mmol). The mixture was stirred at RT for 5 h. The mixture was concentrated and the residue was purified using reverse-phase HPLC. The fractions containing the product were treated with 1 N HCl and concentrated to give 5-([2,4'-bipiperidin]-1-yl)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (29 mg) as its hydrochloride salt (off-white solid). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.83 (m, 10 H), 2.09 - 2.25 (m, 8 H), 2.62 - 2.77 (m, 1 H), 2.94 (d, J=11.87 Hz, 1 H), 3.20 (d, J=11.37 Hz, 2 H), 4.17 - 4.33 (m, 2 H), 5.93 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

Example 70

N-((1,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride

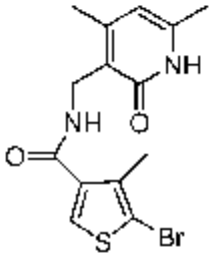


a) 5-Bromo-4-methylthiophene-3-carboxylic acid



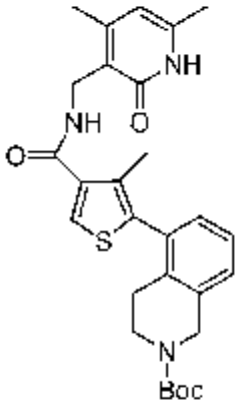
To a solution of methyl 5-bromo-4-methylthiophene-3-carboxylate (350 mg, 1.489 mmol) in MeOH (8 mL) was added 4 N NaOH (1.861 mL, 7.44 mmol). The mixture was stirred at RT for 4 h. The mixture was concentrated. The residue was treated with water, acidified using 1 N HCl and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was dried under vacuum to give 5-bromo-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (320 mg) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.48 (s, 3 H), 8.24 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 220.8, 222.8.

b) 5-Bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



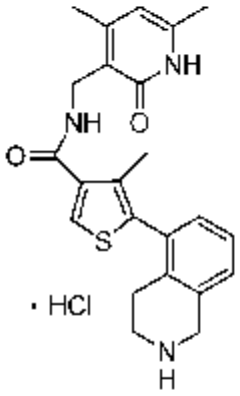
To a solution of 5-bromo-4-methylthiophene-3-carboxylic acid (320 mg, 1.447 mmol) in DMSO (8 mL) were added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (355 mg, 1.882 mmol), NMM (0.955 mL, 8.68 mmol), EDC (555 mg, 2.89 mmol) and HOAt (394 mg, 2.89 mmol). The mixture was stirred at RT for 18 h. The reaction mixture was quenched with water and the precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give 5-bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (460 mg) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.11 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 4.23 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.18 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 11.49 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H] 355.0, 357.0.

c) tert-Butyl 5-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate



To a 10 mL microwave tube were added 5-bromo-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (60 mg, 0.169 mmol), tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate (79 mg, 0.220 mmol), DMF (2 mL), and 2 M Na_2CO_3 (0.338 mL, 0.676 mmol). The mixture was degassed for 5 min by bubbling nitrogen. $Pd(PPh_3)_4$ (19.52 mg, 0.017 mmol) was added and the tube was sealed. The mixture was heated at 80 °C in a microwave reactor for 9 h. The mixture was allowed to cool, diluted with water, and extracted with EtOAc (3x). The extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified using column chromatography (silica gel, 0 to 100% EtOAc/hexanes) to give tert-butyl 5-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate (31 mg) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9 H), 1.68 (br. s., 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.72 (m, 4 H), 5.99 (s, 1 H), 7.06 - 7.27 (m, 3 H), 7.44 (br.s. 1H), 7.64 (s, 1 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 508.2.

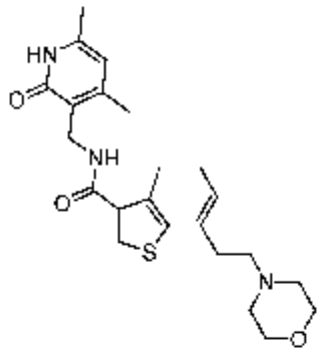
d) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)thiophene-3-carboxamide hydrochloride



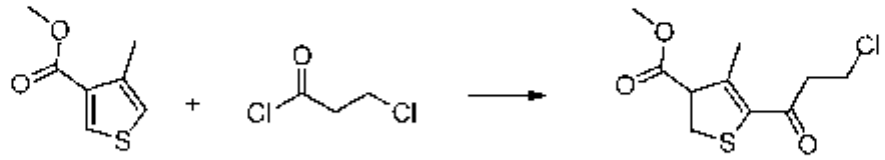
To a solution of tert-butyl 5-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate (31mg, 0.061 mmol) in DCM (3 mL) was added TFA (400 µL, 5.19 mmol). The mixture was stirred at RT for 2 h. The mixture was concentrated and the residue was re-dissolved in THF (2 mL), treated with 1 N HCl and concentrated. The residue was dried under vacuum to give N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)thiophene-3-carboxamide (27 mg) as its hydrochloride salt (pale brown solid). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.67 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.32 (br. s., 2 H), 4.21 - 4.41 (m, 4 H), 5.91 (s, 1 H), 7.21 (dd, J=6.95, 1.64 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 8.18 (t, J=4.93 Hz, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443.2.

Example 71

(Z)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide

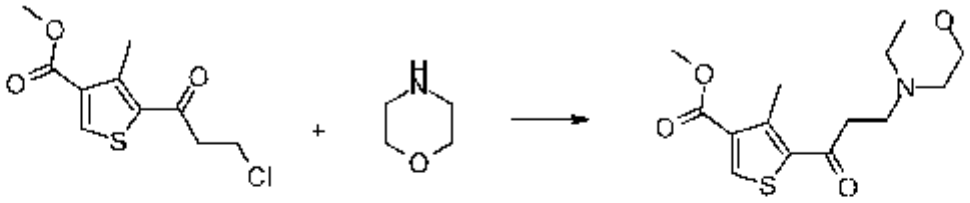


a) Methyl 5-(3-chloropropanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate



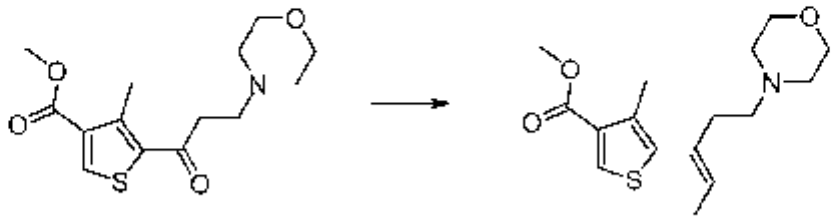
To a cooled (0 °C) mixture of aluminum chloride (186 mg, 1.398 mmol) in DCM (30 mL) was added dropwise a solution of 3-chloropropanoyl chloride (0.123 mL, 1.282 mmol) in DCM (5mL), followed by dropwise a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (182 mg, 1.165 mmol) in DCM (5mL). The reaction was stirred for 16 h. LCMS showed 10% conversion. To the reaction was added additional aluminum chloride (186 mg, 1.398 mmol) and 3-chloropropanoyl chloride (0.123 mL, 1.282 mmol). The reaction was stirred for 16 h, at which time it was washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give methyl 5-(3-chloropropanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (265mg, 1.07mmol, 92% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.85 (s, 3 H) 3.36 (t, *J*=6.69 Hz, 2 H) 3.86 - 4.01 (m, 5 H) 8.27 (s, 1 H). MS(ES) $[M-H]^-$ 246.9.

b) Methyl 4-methyl-5-(3-morpholinopropanoyl)thiophene-3-carboxylate



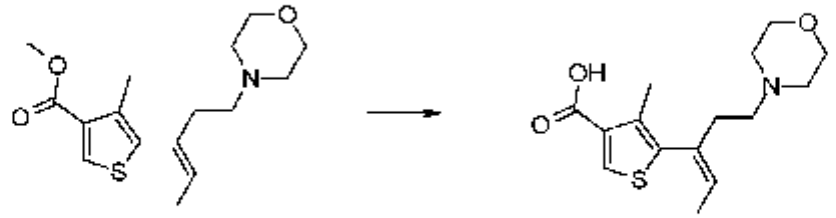
A mixture of methyl 5-(3-chloropropanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (248 mg, 1.005 mmol) and morpholine (4 mL, 45.9 mmol) was heated in a microwave reactor at 150 °C for 5 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with water. The mixture was extracted with DCM, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified *via* Biotage® (0% to 100% EtOAc:Hex; 10 g-HP- silica gel column) to give methyl 4-methyl-5-(3-morpholinopropanoyl)thiophene-3-carboxylate (187 mg, 0.69 mmol, 62.6% yield) as a solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.53 (br. s., 4 H) 2.78 - 2.95 (m, 5 H) 3.08 (t, *J*=6.82 Hz, 2 H) 3.73 (t, *J*=4.29 Hz, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 8.24 (s, 1 H). MS(ES)$[M+H]^+$ 298.0.

c) (Z)-Methyl 4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate



To a cooled (0 °C) solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (278 mg, 0.748 mmol) was added dropwise 1 N *t*-BuOK (740 µL, 0.740 mmol). The reaction was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was cooled in a dry ice/acetone bath and methyl 4-methyl-5-(3-morpholinopropanoyl)thiophene-3-carboxylate (187 mg, 0.629 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred at RT for 16 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. The residue was purified *via* Biotage® (0% to 100% EtOAc:Hex, 25 g-HP- silica gel column) to give (Z)-methyl 4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate (172 mg, 0.566 mmol, 88% yield) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.31 - 2.66 (m, 8 H) 3.71 (br. s , 4 H) 3.82 - 4.02 (m, 3 H) 5.76 - 6.02 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 310.1.

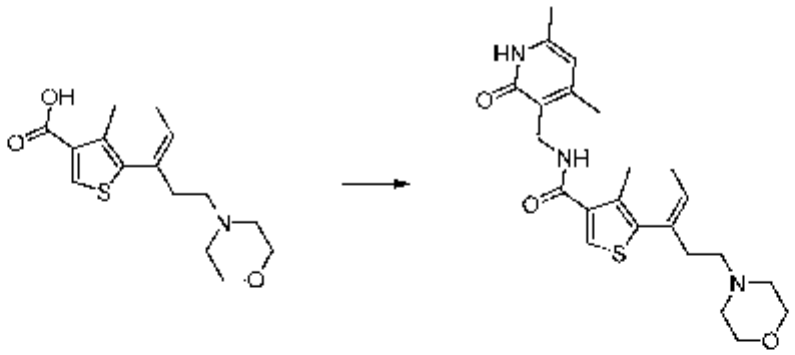
d) (Z)-4-Methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylic acid



A solution of (Z)-methyl 4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate (45 mg, 0.145 mmol) and 1 N NaOH (0.218 mL, 0.218 mmol) in EtOH (10 mL) and water (10 mL) was heated at reflux for 5 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXI, 100 x 30 mm, 5 micron, 7 min gradient: 5% CH_3CN/H_2O/0.1% formic acid to 50% CH_3CN/H_2O/0.1% formic acid) to give (Z)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylic acid (24 mg, 0.84 mmol, 57.7% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 11.13-12.21 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.84 (q, *J*=6.74 Hz, 1H),

3.85 (t, *J*=4.67 Hz, 4H), 2.57-3.05 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 296.0.

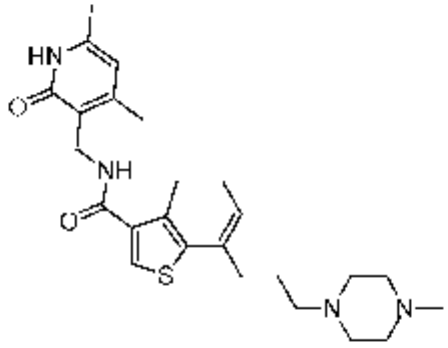
c) (Z)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide



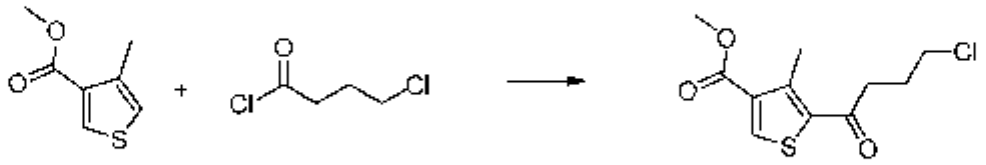
To a solution of (Z)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylic acid (24.8 mg, 0.084 mmol) in DMSO (20 mL) was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (20.59 mg, 0.109 mmol), NMM (0.046 mL, 0.420 mmol), HOAt (22.85 mg, 0.168 mmol) and EDC (32.2 mg, 0.168 mmol). The mixture was stirred at RT for 18 h. The mixture was quenched with water and extracted with DCM. The DCM extracts were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to give (*Z*)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide (28 mg, 0.065 mmol, 78% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 11.60 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, *J*=5.81 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.80 (d, *J*=6.06 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 2.41 (s, 11H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.57 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^-$ 430.1.

Example 72

(Z)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide

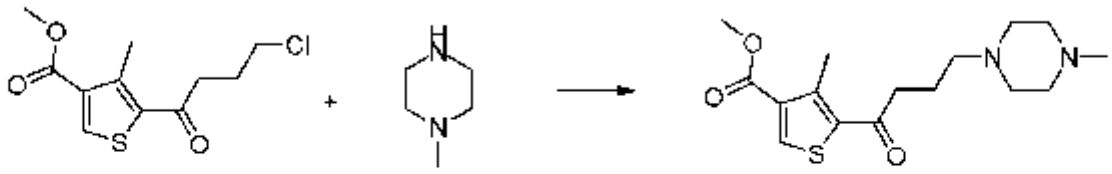


a) Methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate



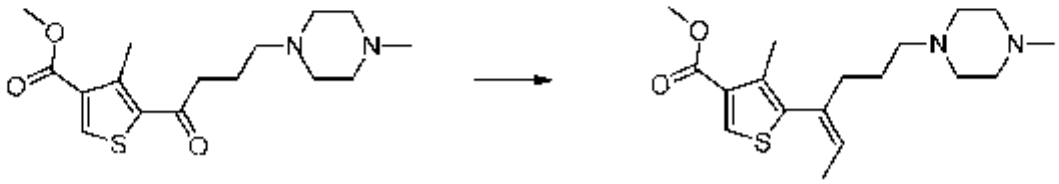
To a cooled (0 °C) mixture of aluminum chloride (4.10 g, 30.7 mmol) in DCM (30 mL) was added a solution of 4-chlorobutanoyl chloride (3.07 mL, 28.8 mmol) in DCM (5 mL), followed by dropwise addition of a solution of methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (3 g, 19.21 mmol) in DCM (5 mL). The reaction was stirred for 16 h, at which time LCMS showed 50% conversion. To the mixture was added aluminum chloride (4.10 g, 30.7 mmol) and 4-chlorobutanoyl chloride (3.07 mL, 28.8 mmol). The reaction was stirred for 16 h. The reaction was poured onto ice and the phases separated. The organic layer was washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified *via* Biotage® (0% to 100% DCM:Hex, 50 g-HP- silica gel column). The residue was triturated with heptane to give methyl 4-methylthiophene-3-carboxylate (5.3 g, 10.09 mmol, 52.5% yield) as a grey solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (t, *J*=6.19 Hz, 2H), 3.09 (t, *J*=6.95 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.24 (quin, *J*=6.57 Hz, 2H). MS(ES) [M+H] 260.9.

b) Methyl 4-methyl-5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)butanoyl)thiophene-3-carboxylate



A mixture of methyl 5-(4-chlorobutanoyl)-4-methylthiophene-3-carboxylate (1.30 g, 4.99 mmol) and 1-methylpiperazine (3 mL, 4.99 mmol) was heated at 150 °C in a microwave reactor for 5 min. at which time it was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with DCM and washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified *via* Biotage® (0% to 20% MeOH:DCM; 50 g-HP- silica gel column) to give methyl 4-methyl-5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)butanoyl)thiophene-3-carboxylate (645 mg, 1.988 mmol, 39.9% yield) as a off white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (t, *J*=6.95 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (t, *J*=7.07 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (quin, *J*=7.01 Hz, 2H). MS(ES) [M+H] 325.1.

c) (*Z*)-Methyl 4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate



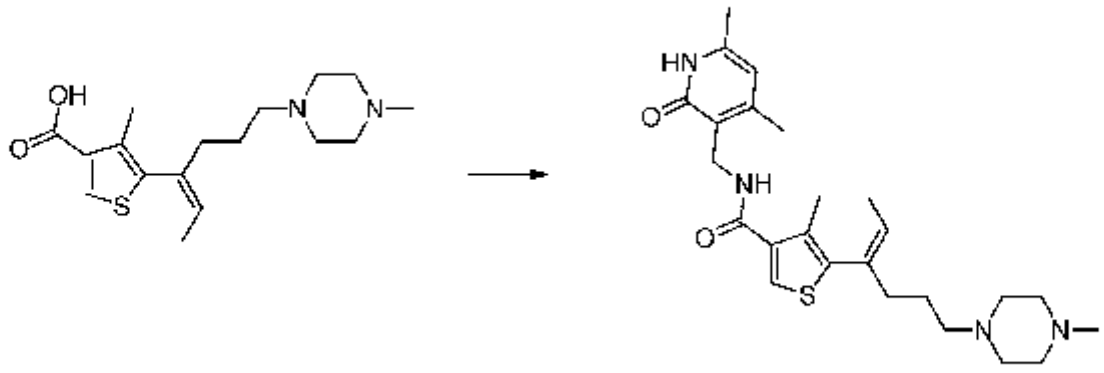
To a cooled (0 °C) solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (1613 mg, 4.35 mmol) was added dropwise 1 N *t*-BuOK (4.35 mL, 4.35 mmol). The reaction was stirred at RT for 1 h. The reaction mixture was cooled in a dry ice/acetone bath and methyl 4-methyl-5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)butanoyl)thiophene-3-carboxylate (470 mg, 1.449 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 3 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with DCM, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified *via* Biotage® (0% to 100% EtOAc:Hex then 0 to 15% MeOH:DCM; 25 g-HP-silica gel column) to give (*Z*)-methyl 4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate (471 mg, 1.399 mmol, 96% yield) as a oil. MS(ES) [M+H]$^+$ 337.1 77% pure.

d) (Z)-4-Methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylic acid hydrochloride



A solution of (Z)-methyl 4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate (270 mg, 0.743 mmol) and 1 N NaOH (0.218 mL, 0.218 mmol) in EtOH (10 mL) and water (10 mL) was heated at reflux for 2 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. To the residue was added 1 N HCl until the mixture was acidic. The mixture was concentrated to give (Z)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylic acid hydrochloride (250 mg, 0.775 mmol, 96% yield) as a solid. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.12-8.22 (m, 1H), 5.82 (q, *J*=6.65 Hz, 1H), 3.26-4.06 (m, 8H), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.93 (d, *J*=2.78 Hz, 3H), 2.33 (t, *J*=7.20 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.38 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) [M+H] 323.1.

e) (Z)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide

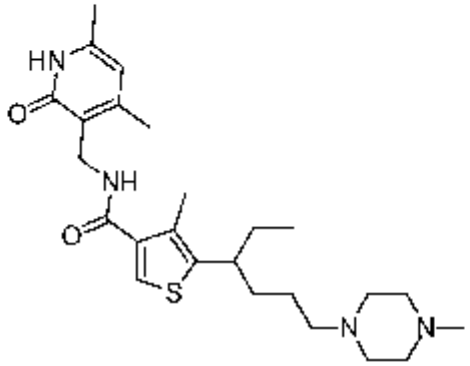


To a solution of (Z)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylic acid hydrochloride (250 mg, 0.697 mmol) in DMSO (20 mL) was added 3-(aminomethyl)-4,6-dimethylpyridin-2(1H)-one hydrochloride (171 mg, 0.905 mmol), NMM (0.613 mL, 5.57 mmol), HOAt (190 mg, 1.393 mmol) and EDC (267 mg, 1.393 mmol). The mixture was stirred at RT for 3 h. The residue was purified by RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXIA, 100 x 30 mm, 5 micron, 7 minute gradient: 5% CH_3CN/H_2O/0.1% formic acid to 40% CH_3CN/H_2O/0.1% formic acid) to

give (Z)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide (173 mg, 0.379 mmol, 54.4% yield) as a solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.74 (q, *J*=6.65 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 2.65-3.06 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.26-2.36 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 1.45-1.62 (m, 5H). MS(ES) $[M+H]^+$ 457.2.

Example 73

N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxamide

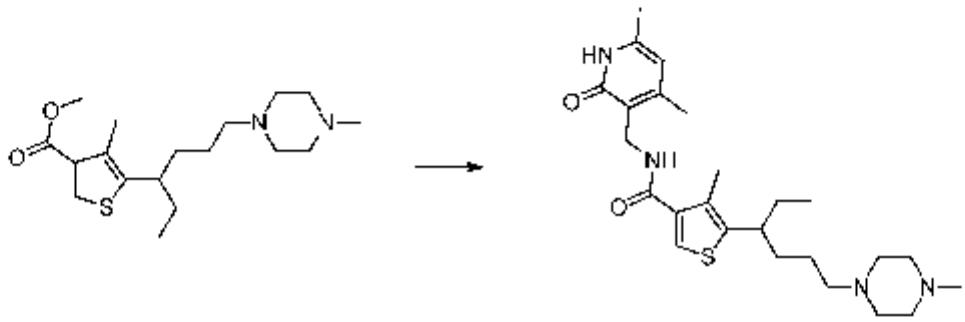


a) Methyl 4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxylate



A mixture of (Z)-methyl 4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxylate (157 mg) in MeOH was hydrogenated on an H-Cube® (Pd/C, 100 bar, 50 °C) for 7 hours per day over 4 days to give methyl 4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxylate (157 mg, 0.464 mmol, 67.6% yield) as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.95 (s, 1H), 3.78-3.93 (m, 3H), 2.50-2.93 (m, 10H), 2.32-2.45 (m, 9H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.32-1.61 (m, 5H), 0.80 (t, *J*=7.45 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 339.2

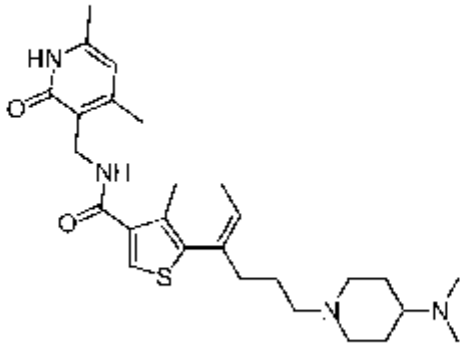
b) N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxamide



Following the general procedure of Example 72d and 72e, N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxamide (151 mg, 0.329 mmol, 71.0% yield) was prepared as a solid. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 8.38 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.32-4.64 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.91-3.10 (m, 5H), 2.82 (br. s., 3H), 2.55-2.66 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=1.01 Hz, 6H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.34-1.64 (m, 4H), 0.84 (t, *J*=7.45 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 459.3

Example 74

(Z)-N-((4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(6-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)hex-2-en-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide formate

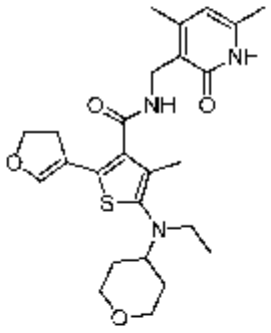


Following the general procedure of Example 72, (*Z*)-N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(6-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)hex-2-en-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide (145 mg, 0.273 mmol, 69.8% yield) was prepared as its formic acid salt ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.85 (q, *J*=6.82 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 7H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 8H), 2.26 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (d, *J*=12.88 Hz, 2H), 1.58-1.90 (m, 5H), 1.51 (d, *J*=6.82 Hz, 3H). MS(ES) $[M+H]^+$ 485.3.

Following the general procedures described within, the following compounds were prepared:

Example 75

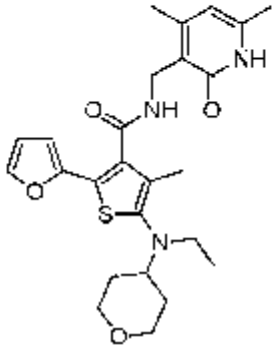
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-(furan-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.44 (m, J=12.00, 12.00, 12.00, 4.50 Hz, 2 H) 1.72 (m, J=12.40, 1.80 Hz, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.87 - 2.99 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.84 (m, J=11.40, 3.00 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.56 (m, J=1.90, 0.90 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 7.81 (m, J=1.50, 0.80 Hz, 1 H) 8.22 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H] 470.4.

Example 76

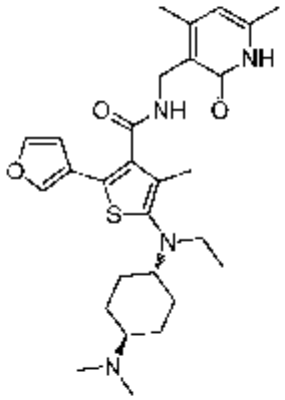
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-(furan-2-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.38 - 1.50 (m, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.89 - 3.00 (m, 3 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.84 (dd, J=11.49, 2.91 Hz, 2 H) 4.27 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 2 H) 7.59 (t, J=1.26 Hz, 1 H) 8.27 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 11.46 (br. s., 1 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 470.2.

Example 77

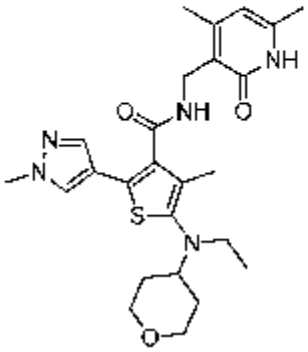
N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((trans)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-2-(furan-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.16 - 1.29 (m, 4 H) 1.82 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 5 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.23 (s, 6 H) 2.69 (m, J=9.60 Hz, 2 H) 2.91 (q, J=6.91 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.55 (dd, J=1.89, 0.88 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.19 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H] 511.4.

Example 78

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.44 (m, J=12.00, 12.00, 12.00, 4.30 Hz, 2 H) 1.72 (m, J=10.60 Hz, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.84 (m, J=11.50, 2.40 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.17 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 11.47 (s, 1 H). MS(ES) [M+H] 484.3.

Assay Protocol 1

Compounds contained herein were evaluated for their ability to inhibit the methyltransferase activity of EZH2 within the PRC2 complex. Human PRC2 complex was prepared by co-expressing each of the 5 member proteins (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) in Sf9 cells followed by co-purification. Enzyme activity was measured in a scintillation proximity assay (SPA) where a tritiated methyl group is transferred from 3H-SAM to a lysine residue on Histone H3 of a mononucleosome, purified from HeLa cells. Mononucleosomes were captured on SPA beads and the resulting signal is read on a ViewLux plate reader.

Part A. Compound Preparation

1. Prepare 10 mM stock of compounds from solid in 100% DMSO
2. Set up an 11-point serial dilution (1:3 dilution, top concentration 10 mM) in 100% DMSO for each test compound in a 384 well plate leaving columns 6 and 18 for DMSO controls.
3. Dispense 100 nL of compound from the dilution plate into reaction plates (Greiner Bio-One, 384-well, Cat# 784075).

Part B. Reagent Preparation

Prepare the following solutions:

1. 50 mM Tris-HCl, pH 8: Per 1 L of base buffer, combine 1 M Tris-HCl, pH 8 (50 mL) and distilled water (950 mL).
2. 1x Assay Buffer: Per 10 mL of 1x Assay Buffer, combine 50 mM Tris-HCl, pH 8 (9958 uL), 1 M $MgCl_2$ (20 uL), 2 M DTT (20 uL), and 10% Tween-20 (2 uL) to provide a final concentration of 50 mM Tris-HCl, pH 8, 2 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT, 0.002% Tween-20.
3. 2x Enzyme Solution: Per 10 mL of 2x Enzyme Solution, combine 1x Assay Buffer and PRC2 complex to provide a final enzyme concentration of 10 nM.
4. SPA Bead Suspension: Per 1 mL of SPA Bead Suspension, combine PS-PEI coated LEADSeeker beads (40 mg) and H_2O (1 mL) to provide a final concentration of 40 mg/mL.
5. 2x Substrate Solution: Per 10 mL of 2x Substrate Solution, combine 1x Assay Buffer (9728.55 uL), 800 ug/mL mononucleosomes (125 uL), 1 mM cold SAM (4

uL). and 7.02 uM 3H-SAM (142.45 uL; 0.55 mCi/mL) to provide a final concentration of 5 ug/mL nucleosomes, 0.2 uM cold SAM, and 0.05 uM 3H-SAM.

6. 2.67x Quench/Bead Mixture: Per 10 mL of 2.67x Quench/Bead Mixture, combine ddH$_2$O (9358 uL), 10 mM cold SAM (267 uL), 40 mg/mL Bead Suspension (375 uL) to provide a final concentration of 100 uM cold SAM and 0.5 mg/mL SPA beads.

Part C. Assay Reaction in 384-well Greiner Bio-One Plates

Compound Addition

1. Dispense 100 nL/well of 100x Compound to test wells (as noted above).
2. Dispense 100 nL/well of 100% DMSO to columns 6 & 18 for high and low controls, respectively.

Assay

1. Dispense 5 uL/well of 1x Assay Buffer to column 18 (low control reactions).
2. Dispense 5 uL/well of 2x Enzyme Solution to columns 1-17, 19-24.
3. Spin assay plates for ~1 min at 500 rpm.
4. Stack the assay plates, covering the top plate.
5. Incubate the compound/DMSO with the enzyme for 30 min at room temperature.
6. Dispense 5 uL/well of 2x Substrate Solution to columns 1-24.
7. Spin assay plates for ~1 min at 500 rpm.
8. Stack the assay plates, covering the top plate.
9. Incubate the assay plates at room temperature for 1 hour.

Quench/Bead Addition

1. Dispense 5 uL/well of the 3x Quench/Bead Mixture to columns 1-24.
2. Seal the top of each assay plate with adhesive TopSeal.
3. Spin assay plates for ~1 min at 500 rpm.
4. Equilibrate the plates for > 20 min.

Read plates

1. Read the assay plates on the Viewlux Plate Reader utilizing the 613 nm emission filter with a 300 s read time.

Reagent addition can be done manually or with automated liquid handler.

*The final DMSO concentration in this assay is 1%

*The positive control is in column 6; negative control is in column 18.

*Final starting concentration of compounds is 100 μM.

Results

Percent inhibition was calculated relative to the DMSO control for each compound concentration and the resulting values were fit using standard IC_{50} fitting parameters within the ABASE data fitting software package.

The compounds of Examples 1-32 were generally tested according to the above or an analogous assay and were found to be inhibitors of EZH2. Specific biological activities tested according to such assays are listed in the following table. The IC_{50} values of < 10 nM indicate that the activity of compound was approaching the limit of detection in the assay. Repeating the assay run(s) may result in somewhat different IC_{50} values.

Example	EZH2 IC_{50} (nM)	Example	EZH2 IC_{50} (nM)	Example	EZH2 IC_{50} (nM)
1	3162	12	≤ 10	23	501
2	63	13	316	24	251
3	100	14	630	25	100
4	16	15	79	26	630
5	32	16	< 10	27	31
6	16	17	316	28	19
7	< 10	18	< 10	29	398
8	≤ 10	19	≤ 10	30	39,810
9	19,952	20	158	31	100
10	15,848	21	100	32	< 10
11	16	22	398		

Assay Protocol 2

Compounds contained herein were evaluated for their ability to inhibit the methyltransferase activity of EZH2 within the PRC2 complex. Human PRC2 complex was prepared by co-expressing each of the 5 member proteins (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) in Sf9 cells followed by co-purification. Enzyme activity was measured in a scintillation proximity assay (SPA) where a tritiated methyl group is transferred from 3H-SAM to a lysine residue on a biotinylated, unmethylated peptide substrate derived from histone H3. The peptides were captured on streptavidin-coated SPA beads and the resulting signal was read on a ViewLux plate reader.

Part A. Compound Preparation

4. Prepare 10 mM stock of compounds from solid in 100% DMSO
5. Set up an 11-point serial dilution (1:4 dilution, top concentration 10 mM) in 100% DMSO for each test compound in a 384 well plate leaving columns 6 and 18 for DMSO controls.
6. Dispense 10 nL of compound from the dilution plate into reaction plates (Corning, 384-well polystyrene NBS, Cat# 3673).

Part B. Reagent Preparation

Prepare the following solutions:

7. 1x Base Buffer, 50 mM Tris-HCl, pH 8, 2 mM $MgCl_2$. Per 1 L of base buffer, combine 1 M Tris-HCl, pH 8 (50 mL), 1 M $MgCl_2$ (2 mL), and distilled water (948 mL).
8. 1x Assay Buffer: Per 10 mL of 1x Assay Buffer, combine 1x Base Buffer (9.96 mL), 1 M DTT (40 uL), and 10% Tween-20 (1 uL) to provide a final concentration of 50 mM Tris-HCl, pH 8, 2 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT, 0.001% Tween-20.
9. 2x Enzyme Solution: Per 10 mL of 2x Enzyme Solution, combine 1x Assay Buffer (9.99 mL) and 3.24 uM EZH2 5 member complex (6.17 uL) to provide a final enzyme concentration of 1 nM.
10. SPA Bead Solution: Per 1 mL of SPA Bead Solution, combine Streptavidin coated SPA beads (PerkinElmer, Cat# RPNQ0261, 40 mg) and 1x Assay Buffer (1 mL) to provide a working concentration of 40 mg/mL.

11. 2x Substrate Solution: Per 10 mL of 2x Substrate Solution, combine 40 mg/mL SPA Bead Solution (375 uL), 1 mM biotinylated histone H3K27 peptide (200 uL), 12.5 uM 3H-SAM (240 uL; 1 mCi/mL), 1 mM cold SAM (57 uL), and 1x Assay Buffer (9.13 mL) to provide a final concentration of 0.75 mg/mL SPA Bead Solution, 10 uM biotinylated histone H3K27 peptide, 0.15 uM 3H-SAM (~12 uCi/mL 3H-SAM), and 2.85 uM cold SAM.
12. 2.67x Quench Solution: Per 10 mL of 2.67x Quench Solution, combine 1x Assay Buffer (9.73 mL) and 10 mM cold SAM (267 uL) to provide a final concentration of 100 uM cold SAM.

Part C. Assay Reaction in 384-well Greiner Bio-One Plates

Compound Addition

3. Stamp 10 nL/well of 1000x Compound to test wells (as noted above).
4. Stamp 10 nL/well of 100% DMSO to columns 6 & 18 (high and low controls, respectively)

Assay

10. Dispense 5 uL/well of 1x Assay Buffer to column 18 (low control reactions).
11. Dispense 5 uL/well of 2x Substrate Solution to columns 1 – 24 (note: substrate solution should be mixed to ensure homogeneous bead suspension before dispensing into matrix reservoir).
12. Dispense 5 uL/well of 2x Enzyme Solution to columns 1 17, 19 24.
13. Incubate the reaction for 60 min at room temperature.

Quench

5. Dispense 6 uL/well of the 2.67x Quench Solution to columns 1 – 24.
6. Seal assay plates and spin for ~1 min at 500 rpm.
7. Dark adapt plates in the ViewLux instrument for 15 60 min.

Read plates

2. Read the assay plates on the Viewlux Plate Reader utilizing the 613 nm emission filter or clear filter (300 s exposure).

Reagent addition can be done manually or with automated liquid handler

Results

Percent inhibition was calculated relative to the DMSO control for each compound concentration and the resulting values were fit using standard IC_{50} fitting parameters within the ABASE data fitting software package.

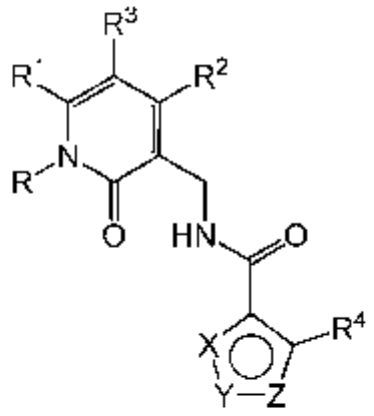
All of the exemplified compounds were generally tested according to the above or an analogous assay and were found to be inhibitors of EZH2. Specific biological activities tested according to such assays are listed in the following table. The IC_{50} values of ≤ 10 nM indicate that the activity of compound was approaching the limit of detection in the assay. Repeating the assay run(s) may result in somewhat different IC_{50} values.

Example	EZH2 IC_{50} (nM)	Example	EZH2 IC_{50} (nM)	Example	EZH2 IC_{50} (nM)
1	25,119	27	63	53	16
2	200	28	63	54	32
3	200	29	3,162	55	79
4	25	30	$\geq$ 100,000	56	501
5	50	31	794	57	200
6	16	32	50	58	794
7	20	33	< 10	59	316
8	13	34	100	60	631
9	63,096	35	13	61	501
10	$\geq$ 100,000	36	$\leq$ 10	62	501
11	20	37	501	63	501
12	20	38	158	64	16
13	1,995	39	50	65	200
14	1,995	40	20	66	63
15	630	41	20	67	20
16	25	42	316	68	79
17	630	43	16	69	501
18	13	44	20	70	100
19	20	45	$\leq$ 10	71	1,000
20	1,585	46	316	72	251

21	316	47	13	73	126
22	6,310	48	≤ 10	74	200
23	3,981	49	126	75	25
24	3,981	50	20	76	32
25	630	51	25	77	32
26	5,012	52	316	78	100

CLAIMS

1. A compound according to Formula (I):



(I)

wherein:

X is O, N, S, CR^6, or NR^7;

Y is O, N, S, CR^6, or NR^7; wherein when X is O, S, or NR^7, Y is N or CR^6; and when Y is O, S, or NR^7, X is N or CR^6;

Z is CR^5;

R is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $R^aO(O)CNH(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_1)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_1)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_1)$alkyl, halogen, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by hydroxyl, halogen, nitro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$ or $-CO_2R^a$;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, $(C_1$-$C_3)$alkyl, hydroxyl, halogen, cyano, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, $-NR^aR^b$, halo$(C_1$-$C_3)$alkyl, and hydroxy$(C_1$-$C_3)$alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $(C_4$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, heteroaryl, and $-NR^aR^b$, wherein said $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein said $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-; or any 2 optional substituents on said $(C_2$-$C_8)$alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-8 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-;

R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-B(OH)_2$, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each cycloalkyl, bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by R^c-$(C_1$-$C_6)$alkyl-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alkyl-S-, R^c-$(C_2$-$C_6)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-heterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$,

$-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, or heteroaryl(C_1-C_4)alkyl;

R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl-, (C_6-C_{10})bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl(C_1-C_4)alkyl-, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, and $R^aR^bN(C_1-C_4)$alkyl-, wherein each cycloalkyl, bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by R^c-(C_1-C_6)alkyl-O-, R^c-(C_1-C_6)alkyl-S-, R^c-(C_1-C_6)alkyl-, (C_1-C_4)alkyl-heterocycloalkyl-, halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, or heteroaryl(C_1-C_4)alkyl;

each R^c is independently $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, or $-CO_2R^a$; and

R^a and R^b are each independently hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl-, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, or heteroaryl, wherein any said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, $-NH(C_1-C_4)$alkyl, $-N((C_1-C_4)alkyl)_2$, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$alkyl, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$alkyl, $-CON((C_1-C_4)alkyl)_2$, $-SO_2(C_1-C_4)$alkyl, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4)$alkyl, or $-SO_2N((C_1-C_4)alkyl)_2$;

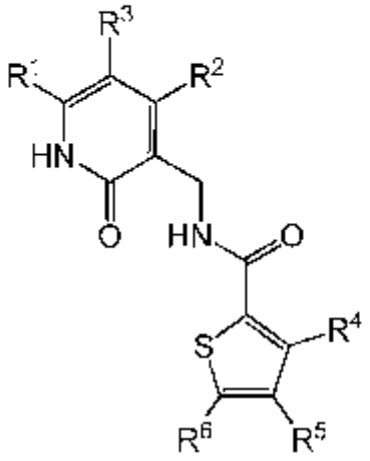
or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5-8 membered saturated or unsaturated ring, optionally containing an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, amino, $-NH(C_1-C_4)$alkyl, $-N((C_1-C_4)alkyl)_2$, hydroxyl, oxo, (C_1-C_4)alkoxy, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, wherein said ring is optionally fused to a (C_3-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 6- to 10-membered bridged bicyclic ring system optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein X is O, S, or NR^7; and Y is N or CR^6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound according to claim 1 represented by Formula (II)(a):



(II)(a)

wherein:

R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $R^aO(O)CNH(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, halogen, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by hydroxyl, halogen, nitro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$ or $-CO_2R^a$;

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, $(C_1$-$C_3)$alkyl, hydroxyl, halogen, cyano, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, $-NR^aR^b$, halo$(C_1$-$C_3)$alkyl, and hydroxy$(C_1$-$C_3)$alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $(C_4$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, heteroaryl, and $-NR^aR^b$, wherein said $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, nitro, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $R^aR^bN(C_1$-$C_3)$alkyl-, $R^aO(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl,aryl, or heteroaryl, wherein said $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-; or any 2 optional substituents on said $(C_2$-$C_8)$alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-8 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-;

R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-B(OH)_2$, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each cycloalkyl, bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by R^c-$(C_1$-$C_6)$alkyl-O-, R^c-$(C_1$-$C_6)$alkyl-S-, R^c-$(C_2$-$C_6)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkyl-heterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$,

$-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, or heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl;

each R^c is independently $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, or $-CO_2R^a$; and

R^a and R^b are each independently hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or heteroaryl, wherein any said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CONH_2$, $-CONH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CON((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, $-SO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-SO_2N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$;

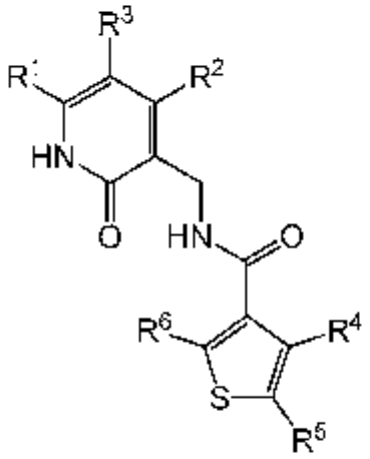
or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5-8 membered saturated or unsaturated ring, optionally containing an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, wherein said ring is optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 6- to 10-membered bridged bicyclic ring system optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 1, wherein Y is O, S, or NR^7; and X is N or CR^6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to claim 1 represented by Formula (III)(a):



(III)(a)

wherein:

R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $R^aO(O)CNH(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, heteroaryl, heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, halogen, cyano, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, and $-OC(O)NR^aR^b$, wherein each $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_6$-$C_{10})$bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by hydroxyl, halogen, nitro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^aR^b$ or $-CO_2R^a$,

R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, $(C_1$-$C_3)$alkyl, hydroxyl, halogen, cyano, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, $-NR^aR^b$, halo$(C_1$-$C_3)$alkyl, and hydroxy$(C_1$-$C_3)$alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $(C_4$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_6)$alkoxy, $(C_4$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl$(C_1$-$C_2)$alkyl-, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_3)$alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, heteroaryl, and $-NR^aR^b$, wherein said $(C_4$-$C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_8)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$alkoxy, $(C_4$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl$(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyloxy-, heterocycloalkyl,

heterocycloalkyl(C_1-C_2)alkyl-, heterocycloalkyloxy-, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, -OR^a, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, nitro, (C_1-C_3)alkyl, R^aR^bN(C_1-C_3)alkyl-, R^aO(C_1-C_3)alkyl-, (C_3-C_8)cycloalkyl, cyano, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$SO_2NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, wherein said (C_3-C_8)cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, -CO(C_1-C_4)alkyl, -CO_2(C_1-C_4)alkyl, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, (C_1-C_4)alkoxy, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-; or any 2 optional substituents on said (C_3-C_8)alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-8 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, -CO(C_1-C_4)alkyl, -CO_2(C_1-C_4)alkyl, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, (C_1-C_4)alkoxy, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-;

R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, -$B(OH)_2$, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl-, (C_6-C_{10})bicycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl(C_1-C_4)alkyl-, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl, cyano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NR^aNR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, R^aR^bN(C_1-C_4)alkyl-, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -$NR^aNR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)R^b$, -$NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aNR^aC(O)OR^a$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, and -$OC(O)NR^aR^b$, wherein each cycloalkyl, bicycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by R^c-(C_1-C_6)alkyl-O-, R^c-(C_1-C_6)alkyl-S-, R^c-(C_1-C_6)alkyl-, (C_1-C_4)alkyl-heterocycloalkyl-, halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, cyano, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)NR^aR^b$, -SR^a, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, nitro, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, or heteroaryl(C_1-C_4)alkyl;

each R^c is independently -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, or -CO_2R^a; and

R^a and R^b are each independently hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_{10})cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl-, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, or heteroaryl, wherein any said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl,

or heteroaryl group is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by halogen, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CO_2H$, -$CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-CONH_2$, -CONH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CON$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, $-SO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-SO_2NH_2$, -SO_2NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, or -SO_2N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$;

or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5-8 membered saturated or unsaturated ring, optionally containing an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted 1, 2, or 3 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, wherein said ring is optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or R^a and R^b taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 6- to 10-membered bridged bicyclic ring system optionally fused to a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl ring;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to any one of claims 1-5, wherein R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylO(O)CNH$(C_1$-$C_4)$alkyl-, heterocycloalkyl, heterocycloalkyl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, aryl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, heteroaryl, and heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, wherein each $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by hydroxyl, halogen, nitro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, or -$CO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to claim 6, wherein R^1, R^2, and R^3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, and hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to any one of claims 1-7, wherein R^1 and R^2 are each independently (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, or halo(C_1-C_4)alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound according to any one of claims 1-7, wherein R^1 and R^2 are each independently (C_1-C_4)alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound according to claim 9, wherein R^1 and R^2 are each methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to any one of claims 1-10, wherein R^3 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound according to any one of claims 1-11, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_3)alkyl, hydroxyl, halogen, halo(C_1-C_3)alkyl, and hydroxy(C_1-C_3)alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 12, wherein R^4 is selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkyl and halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound according to claim 13, wherein R^4 is methyl or chlorine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound according to claim 13, wherein R^4 is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound according to any one of claims 1-15, wherein R^5 is selected from the group consisting of (C_3-C_6)alkoxy, (C_3-C_6)cycloalkyloxy-, heterocycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, -NH$((C_3-C_6)$cycloalkyl), -N$((C_1-C_3)$alkyl$)((C_3-C_6)$cycloalkyl), -NH(heterocycloalkyl), and -N$((C_1-C_3)$alkyl)(heterocycloalkyl), wherein any said (C_3-C_6)alkoxy, (C_3-C_6)cycloalkyloxy-, heterocycloalkyloxy-, heterocycloalkyl, or (C_3-C_6)cycloalkyl is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, hydroxyl, (C_1-C_3)alkoxy, amino, -NH(C_1-C_3)alkyl, -N$((C_1-C_3)$alkyl$)_2$, (C_1-C_3)alkyl,

$(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_3)$alkyl-, amino$(C_1$-$C_3)$alkyl-, $((C_1$-$C_3)$alkyl$)$NH$(C_1$-$C_3)$alkyl-, $((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$N$(C_1$-$C_3)$alkyl-, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, cyano, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, phenyl, or heteroaryl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound according to claim 16, wherein R^5 is selected from the group consisting of $(C_3$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyloxy-, and heterocycloalkyloxy-, each of which is optionally substituted by hydroxyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, amino, -NH$(C_1$-$C_3)$alkyl, $-N((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, phenyl, or heteroaryl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound according to claim 16, wherein R^5 is selected from the group consisting of cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, pyrrolidinyloxy, piperidinyloxy, and tetrahydropyranyloxy, each of which is optionally substituted by hydroxyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, amino, -NH$(C_1$-$C_3)$alkyl, $-N((C_1$-$C_3)$alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl, wherein R^a is $(C_1$-$C_4)$alkyl or phenyl$(C_1$-$C_2)$alkyl and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The compound according to any one of claims 1-15, wherein R^5 is $-NR^aR^b$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The compound according to claim 19, wherein R^a is azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or tetrahydropyranyl, each of which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound according to claim 19, wherein R^a is cyclopentyl or cyclohexyl, each of which is optionally substituted by amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, or $-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, and R^b is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The compound according to any one of claims 1-15, wherein R^5 is $(C_2$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, 5- or 6-

membered heterocycloalkyl, phenyl, or 5- or 6-membered heteroaryl, each of which is is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-; or any 2 optional substituents on said $(C_2$-$C_4)$alkenyl taken together with the carbon atom(s) to which they are attached represent a 5-6 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein said ring is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$(C_1$-$C_4)$alkyl, -CO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, -NR^aR^b, -$NHCO_2R^a$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-.

23. The compound according to claim 22, wherein R^5 is $(C_3$-$C_4)$alkenyl which is optionally substituted by cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, or dihydropyranyl, each of which is optionally substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino, -NH$(C_1$-$C_4)$alkyl, -N$((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, hydroxyl, oxo, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-.

24. The compound according to any one of claims 1-23, wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, -SO$_2(C_1$-$C_4)$alkyl, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, phenyl, heteroaryl, and cyano, wherein said phenyl or heteroaryl group is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkoxy, -NR^aR^b, $R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylheterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The compound according to claim 24, wherein R^6 is hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. The compound according to claim 24, wherein R^6 is hydrogen, fluorine, chlorine, or bromine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The compound according to any one of claims 1, 2, 4, or 6-26, wherein R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, phenyl, and heteroaryl, wherein said phenyl or heteroaryl group is optionally substituted 1 or 2 times, independently, by $(C_1$-$C_4)$alkoxy, -NR^aR^b,

$R^aR^bN(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylheterocycloalkyl-, halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. The compound according to claim 27, wherein R^7 is hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. The compound according to claim 1 which is:

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-isopropoxy-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-3-methylthiophene-2-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)amino)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(piperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)thiophene-3-carboxamide;

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinyl)methyl]-5-[ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-1,4-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide;

5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((4-methyl-2-oxo-6-(trifluoromethyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-*N*-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

2-bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-((4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(hydroxy)methyl)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(hydroxy(piperidin-4-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-2-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 3-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinoethyl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)ethyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-morpholinopropyl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)thiophene-2-carboxamide;

5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-

dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methyl-*N*-((1,4,6-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)thiophene-3-carboxamide;

(*E*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)prop-1-en-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)cyclohexyl)carbamate ;

5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminocyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide,

N-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)prop-1-en-1-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide ;

5-(((*trans*)-4-aminocyclohexyl)(hydroxy)methyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(hydroxy)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-(1-(4-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)propyl)thiophene-3-carboxamide,

(*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

5-(1-((*trans*)-4-aminocyclohexyl)propyl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(+)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

(-)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(1-((*cis*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)propyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-ylidene)propyl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1-(piperidin-4-yl)vinyl)thiophene-3-carboxamide,

2-bromo-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

2-cyano-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

2-bromo-5-(diethylamino)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

2-chloro-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2,4-dimethylthiophene-3-carboxamide;

2-cyano-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 3-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

tert-butyl 4-(3-(((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methylthiophen-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)thiophene-3-carboxamide,

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl)thiophene-3-

carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl((*trans*)-4-(ethyl(methyl)amino)cyclohexyl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

ethyl (4-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)carbamoyl)-3-methylthiophen-2-yl)(ethyl)carbamate;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(3-fluoropiperidin-4-yl)amino)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)pyrrolidin-1-yl)thiophene-3-carboxamide;

5-([2,4'-bipiperidin]-1-yl)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)thiophene-3-carboxamide;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(5-morpholinopent-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hex-2-en-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)hexan-3-yl)thiophene-3-carboxamide;

(*Z*)-*N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(6-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)hex-2-en-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(furan-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(furan-2-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide;

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(((*trans*)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)(ethyl)amino)-2-(furan-3-yl)-4-methylthiophene-3-carboxamide; or

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-methyl-2-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)thiophene-3-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30. A pharmaceutical composition comprising the compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1-29 and a pharmaceutically acceptable excipient.

31. A method of treating cancer comprising administering to a patient with cancer a therapeutically effective amount of the compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1-29 or the pharmaceutical composition according to claim 30.

32. The method of claim 31, wherein said cancer is selected from the group consisting of: brain (gliomas), glioblastomas, leukemias, lymphomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, inflammatory breast cancer, Wilm's tumor, Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, ependymoma, medulloblastoma, colon, gastric, bladder, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, renal, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, and thyroid.

33. Use of the compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1-29, in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disorder mediated by EZH2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/061012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D409/12 C07D409/14
A61K31/381 A61K31/4427 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/049770 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; CREASY CARETHA L [US]; GANJI GOPINATH [US];) 4 April 2013 (2013-04-04) page 86; claims 1-2	1-33
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 29 April 2012 (2012-04-29), XP002726952, retrieved from STN Database accession no. 1370941-72-2	1,2, 6-12,27
A		3-5, 13-26, 28-33

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 2014	05/08/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jeanjean, Fabien

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 June 2012 (2012-06-05), XP002726953, retrieved from STN Database accession no. 1375256-70-4	1-3, 6-12, 24-28
A	CAS Registry Numbers: 1375256-70-4, 1375251-00-5, 1375241-78-3	4,5, 13-23, 29-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 May 2011 (2011-05-17), XP002726954, retrieved from STN Database accession no. 1295835-68-5	1-3,6-12
A		4,5, 13-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 April 2011 (2011-04-17), XP002726955, retrieved from STN Database accession no. 1281164-83-7	1,4,6-12
A		2,3,5, 13-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 October 2008 (2008-10-15), XP002726956, retrieved from STN Database accession no. 1061629-12-6	1,4, 6-12,27
A		2,3,5, 13-26, 28-33

X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 August 2012 (2012-08-09), XP002726957, retrieved from STN Database accession no. 1388488-52-5	1,2, 6-12,27, 28
A		3-5, 13-26, 29-33

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/061012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013049770 A2	04-04-2013	AU 2012315566 A1	17-04-2014
		CA 2850570 A1	04-04-2013
		EP 2760452 A2	06-08-2014
		WO 2013049770 A2	04-04-2013

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín
María Clara Múnera

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

The undersigned,

Los suscritos,

GlaxoSmithKline Intellectual Property (NO.2) Limited

domiciled in

domiciliados en

980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models and Industrial Designs,** in the Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales,** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:
Title/Cargo:

Date/Fecha:

City,Country/Ciudad,País:

Signature/Firma: Theodore R. Furman

Name/Nombre: Theodore R. Furman
Title/Cargo:
Authorized Attorney and Official on behalf of GlaxoSmithKline Intellectual Property (NO.2) Limited

Date/Fecha: 06 February 2013

City,Country/Ciudad,País:
King of Prussia, Pennsylvania, USA

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA)
) ss
COUNTY OF MONTGOMERY)

Before me, Deborah A. Becker, a Notary Public in and for the Commonwealth and County aforesaid, personally came Theodore R. Furman known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing Power of Attorney and known to me to be an Authorized Attorney and Official for GlaxoSmithKline Intellectual Property (NO.2) Limited and acknowledged to me that he executed said instrument for the purposes and consideration therein expressed and as the act of said Corporation.

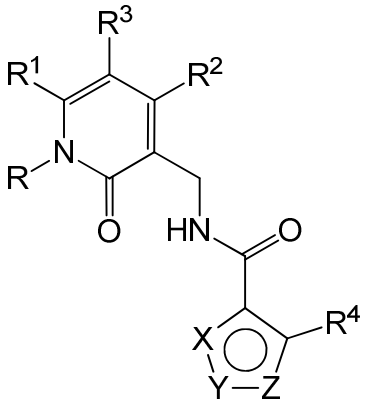
Given under my hand and official seal of office this 6th day Of February 2013.

Deborah A. Becker
NOTARY PUBLIC

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
NOTARIAL SEAL
DEBORAH A. BECKER, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires April 8, 2016

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos novedosos de acuerdo con la Fórmula (I) que son inhibidores del Potenciador de Homólogo Zeste 2 (EZH2), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.



(I)