**PIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE DNMT1**

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de piridina sustituidos que son inhibidores selectivos de la actividad de ADN metiltransferasa-1 (DNMT1). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento del cáncer, síndromes precancerosos, trastornos de beta hemoglobinopatía, enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia y otras enfermedades asociadas con la inhibición de DNMT1.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La epigenética es una manera de activar y desactivar genes independientemente de la secuencia de ADN subyacente. La metilación del ADN que se produce en los promotores génicos es un ejemplo de una marca epigenética represora que provoca compactación de la cromatina y silenciamiento génico. La metilación del ADN está mediada por la familia de proteínas de ADN metiltransferasa (DNMT) que está formada por cuatro miembros de la familia. Tres de los miembros de la familia, DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, tienen actividad ADN metiltransferasa. Estos tres miembros son responsables de establecer el patrón de metilación del ADN *de novo*, mientras que DNMT1 es responsable principalmente de mantener el patrón de metilación en las hebras hijas después de la replicación del ADN.

En el cáncer, los patrones de metilación del ADN se vuelven aberrantes, dando como resultado una hipometilación global y una hipermetilación localizada en las regiones promotoras. Esto puede dar como resultado un silenciamiento aguas debajo de genes supresores tumorales (Ting y col., Genes Dev. 2006; 20:3215-3231). Además, el silenciamiento de *DNMT1* da como resultado la desmetilación del ADN y la reexpresión de genes supresores tumorales, que dan como resultado la inhibición del crecimiento tumoral (Zhou y col., Oncol. Lett. 2014; 5: 2130 – 2134).

Los inhibidores de la metilación del ADN (denominados agentes hipometilantes del ADN) son terapias contra el cáncer validadas clínicamente utilizadas para el tratamiento de la MDS, AML y CMML. Aunque estos agentes se encuentran disponibles, sigue habiendo posibilidades de mejora en cuanto a su toxicidad, utilidad en tumores sólidos y biodisponibilidad oral. Por lo tanto, sería interesante un nuevo inhibidor de

DNMT para el tratamiento del cáncer y/o cualquier enfermedad o afección mediada por la metilación del ADN. Resulta particularmente interesante para la presente invención el uso como diana de DNMT1 para prevenir la propagación de patrones de metilación anormales (tales como los que se producen en el cáncer) a las hebras hijas durante la replicación.

Los documentos US 2008/0132525 y WO 2006/078752 describen inhibidores de las ADN metiltransferasas. El documento CA 2030875 describe métodos y sondas para detectar transportadores de nucleósidos y un método para producir las sondas.

**Hemoglobinopatías**

Los trastornos de la hemoglobina, tales como la anemia de células falciformes y la beta talasemia, representan las enfermedades hematológicas hereditarias más comunes en el mundo. La anemia de células falciformes y la beta talasemia se caracterizan por trastornos de la hemoglobina, que es el complejo de proteína transportador del oxígeno en los glóbulos rojos. Estructuralmente, la hemoglobina está formada normalmente por dos pares de proteínas más cuatro moléculas del grupo hemo. Los adultos y niños mayores de aproximadamente cuatro meses expresan una forma de hemoglobina denominada hemoglobina adulta, que consiste predominantemente en dos proteínas de alfa-globina emparejadas con dos proteínas de beta-globina más cuatro moléculas del grupo hemo. Sin embargo, los fetos y los bebés normalmente expresan en mayor medida hemoglobina fetal, que está formada por dos proteínas de alfa-globina emparejadas con dos proteínas de gamma-globina más cuatro moléculas de grupo hemo. Obsérvese que existen dos formas de gamma-globina, denominadas G-gamma y A-gamma, que están codificadas por dos genes diferentes (*HBG1* y *HBG2*) pero que son funcionalmente equivalentes en un elevado grado; la hemoglobina fetal se refiere a cualquier combinación de un par de G-gamma y/o A-gamma más un par de proteínas de alfa-globina más cuatro moléculas de grupo hemo.

En la anemia de células falciformes, el gen que codifica la beta-globina contiene una mutación que da como resultado una estructura anormal de la hemoglobina y provoca que los glóbulos rojos adopten una forma falciforme característica en ciertas condiciones. Esta forma falciforme provoca una reducción en la plasticidad de los glóbulos rojos, tiempos de tránsito capilar más prolongados y frecuentes procesos de oclusión de vasos que pueden dañar los tejidos y causar morbilidad en el paciente. Por el contrario, la beta talasemia se caracteriza por una producción inadecuada de beta-

globina para su combinación con la alfa-globina que se produce de manera normal. La acumulación resultante de alfa-globina es tóxica para los precursores de glóbulos rojos y da como resultado una eritropoyesis ineficaz y una extensa hemólisis de los glóbulos rojos.

En la actualidad no existe un tratamiento farmacológico aprobado para curar la anemia de células falciformes o la beta talasemia. Sin embargo, el aumento del número de glóbulos rojos que producen hemoglobina fetal, en combinación con aumentos generales en el nivel de hemoglobina fetal por glóbulo rojo ha demostrado proporcionar un beneficio clínico en los pacientes con anemia de células falciformes y con enfermedad de células falciformes, reduciendo la frecuencia de crisis vaso-oclusivas agudas. Además, aunque no se ha demostrado clínicamente, la biología de la enfermedad de la beta talasemia sugiere que el aumento de la producción de hemoglobina fetal a altos niveles también puede ser una estrategia viable para el tratamiento de esta enfermedad.

El objetivo de esta estrategia terapéutica, la desrepresión de los genes *HBG1* y *HBG2* silenciados, puede usarse como diana mediante intervención en un proceso epigenético en la eritropoyesis. Los cambios en la metilación del ADN son eventos determinantes clave en el transcurso de la hematopoyesis, marcando los hitos de diferenciación que dan como resultado compromisos con varios linajes celulares. Durante la eritropoyesis, una rápida reducción en la metilación global del ADN denota un punto de compromiso hacia la expresión de los reguladores específicos eritroides GATA1 y KLF1 y la supresión de los reguladores de progenitores hematopoyéticos, GATA2 y PU.1 (1, 2). Para las células progenitoras eritroides en la médula ósea adulta, el ADN en la región promotora del gen *HBB* de beta-globina queda desmetilado, correspondiente a una expresión de alto nivel de la proteína beta-globina. Por el contrario, los promotores de los loci de *HBG1* y *HBG2* están altamente metilados, dando como resultado una expresión altamente reducida de las proteínas de gamma-globina (3). Aunque cada una de las ADN metiltransferasas DNMT1, DNMT3A y DNMT3B se expresan en los progenitores eritroides, la expresión relativamente mayor de DNMT1, particularmente en las etapas finales de la diferenciación eritroide, sugiere que desempeña un papel dominante en la regulación del gen de globina (2). La 5-azacitidina y la 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina) son inhibidores de pan-DNMT que son inductores conocidos de la hemoglobina fetal en células progenitoras eritroides. En cultivo de células eritroides y en un modelo *in vivo* de inducción de hemoglobina fetal (4, 5), el tratamiento con estos agentes provoca una metilación reducida de los sitios de CpG en los promotores de *HBG*, con los aumentos

correspondientes en la expresión de la proteína gamma globina. Además, en un conjunto limitado de estudios clínicos, ambos agentes provocaron aumentos en la hemoglobina fetal en pacientes con anemia de células falciformes, enfermedad de células falciformes y beta talasemia (6-9). Aunque son eficaces a la hora de inducir hemoglobina fetal, estos agentes no se han usado ampliamente para tratar la anemia de células falciformes, la enfermedad de células falciformes o la beta talasemia debido a preocupaciones acerca de su seguridad a largo plazo, toxicidades limitantes de la dosis y una vía de administración inadecuada.

Referencias


(1) Pop R, Shearstone JR, Shen Q, Liu Y, Hallstrom K, Koulnis M, et al. A key commitment step in erythropoiesis is synchronized with the cell cycle clock through mutual inhibition between PU.1 and S-phase progression. 2010;8.

(2) Shearstone JR, Pop R, Bock C, Boyle P, Meissner A, Socolovsky M. Global DNA demethylation during mouse erythropoiesis *in vivo*. 2011;334:799-802.

(3) Mabaera R, Richardson CA, Johnson K, Hsu M, Fiering S, Lowrey CH. Developmental- and differentiation-specific patterns of human +¦- and +¦-globin promoter DNA methylation. 2007;110:1343-52.

(4) Chin J, Singh M, Banzon V, Vaitkus K, Ibanez V, Kouznetsova T, et al. Transcriptional activation of the +¦-globin gene in baboons treated with decitabine and in cultured erythroid progenitor cells involves different mechanisms. 2009;37:1131-42.

(5) Akpan I, Banzon V, Ibanez V, Vaitkus K, DeSimone J, Lavelle D. Decitabine increases fetal hemoglobin in Papio anubis by increasing +¦-globin gene transcription. 2010;38:989-93.

(6) Dover GJ, Charache SH, Boyer SH, Talbot J, Smith KD. 5-Azacytidine increases fetal hemoglobin production in a patient with sickle cell disease. 1983;134:475-88.

(7) Sauntharajah Y, Hillery CA, Lavelle D, Molokie R, Dorn L, Bressler L, et al. Effects of 5-aza-2GÇ¦-deoxycytidine on fetal hemoglobin levels, red cell adhesion, and hematopoietic differentiation in patients with sickle cell disease. 2003;102:3865-70.

(8) Ley TJ, DeSimone J, Noguchi CT, Turner PH, Schechter AN, Heller P, et al. 5-Azacytidine increases +¦-globin synthesis and reduces the proportion of dense cells in patients with sickle cell anemia. 1983;62:370-80.

(9) Lowrey CH, Nienhuis AW. Brief report: Treatment with azacitidine of patients with end-stage +¦- thalassemia. 1993;329:845-8.


Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean inhibidores selectivos de DNMT1.

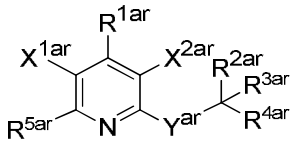
Es también un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que aumenten la producción de gamma globina y por tanto, también aumenten la producción de hemoglobina fetal en células eritroides humanas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la anemia de células falciformes, y la enfermedad de células falciformes. También puede mejorarse la beta talasemia mediante el tratamiento con estos compuestos.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéutico y compuestos de fórmula (I).

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar el cáncer, síndromes precancerosos, beta hemoglobinopatías, tales como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia, que comprende administrar nuevos inhibidores selectivos de la actividad de DNMT1.

## COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a derivados de piridina sustituida. Específicamente, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula (Iar):




(Iar)

en donde $Y^{ar}$, $X^{1ar}$, $X^{2ar}$, $R^{1ar}$, $R^{2ar}$, $R^{3ar}$, $R^{4ar}$ y $R^{5ar}$ son como se definen más adelante; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

La presente invención también se refiere al descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de DNMT1 y selectivos frente a DNMT3A y DNMT3B.

La presente invención también se refiere a un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de DNMT1 de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar síndromes precancerosos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de DNMT1 de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar beta hemoglobinopatías, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de DNMT1 de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar la enfermedad de células falciformes, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de DNMT1 de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar la anemia de células falciformes, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de DNMT1 de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar la beta talasemia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de DNMT1 de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del síndromes precancerosos.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de beta hemoglobinopatías.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la beta talasemia.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndromes precancerosos.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de beta hemoglobinopatías.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la anemia de células falciformes.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la beta talasemia.

En la presente invención se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para su uso en terapia.

También se incluyen en la presente invención métodos para administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de DNMT1 de la presente invención con un agente o agentes antineoplásicos adicionales.

También se incluyen en la presente invención métodos para administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de DNMT1 de la presente invención con un agente o agentes inductores de hemoglobina fetal adicionales.

También se incluyen en la presente invención métodos para administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de DNMT1 de la presente invención con un agente o agentes agente que reducen la gravedad de las beta hemoglobinopatías.

También se incluyen en la presente invención métodos para administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de DNMT1 de la presente invención con un agente o agentes agente que reducen la gravedad de la anemia de células falciformes.

También se incluyen en la presente invención métodos para administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de DNMT1 de la presente invención con un agente o agentes agente que reducen la gravedad de la enfermedad de células falciformes.

También se incluyen en la presente invención métodos para administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de DNMT1 de la presente invención con un agente o agentes agente que reducen la gravedad de la beta talasemia.

La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende un cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un agente antineoplásico.

La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende un cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un agente inductor de hemoglobina fetal adicional.

La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende un cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un agente adicional que reduce la gravedad de las beta hemoglobinopatías.

La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende un cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un agente adicional que reduce la gravedad de la anemia de células falciformes.

La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende un cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un agente adicional que reduce la gravedad de la enfermedad de células falciformes.

La invención también se refiere a una combinación para su uso en terapia que comprende un cantidad terapéuticamente eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) al menos un agente adicional que reduce la gravedad de la beta talasemia.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura – 1A representa el efecto del compuesto A en las células progenitoras eritroides (EPC). Resultados representativos (n=3 estudios cada uno) de tratamiento durante 5 días con compuesto A en el ELISA de hemoglobina fetal (HbF) (círculos huecos) y el ensayo de crecimiento celular (círculos rellenos).

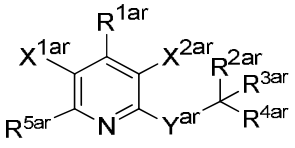
Figura – 1B representa el efecto del compuesto A en la metilación del ADN de *HBG1* y *HBG2*. Se trataron células progenitoras eritroides (EPC) durante 3 días con vehículo (barras grises) o compuesto A 5 µM (barras negras), se extrajo el ADN genómico y se secuenciaron por bisulfito para nueve loci en las regiones promotoras de *HBG1* y *HBG2* que se habían descrito previamente como sitios de metilación de citosina de DNMT1. Los sitios de metilación se marcan como posiciones en relación con los respectivos sitios de inicio.

Figura – 2A representa el efecto del compuesto A en la hemoglobina fetal en el modelo de ratón transgénico. El compuesto A administrado por vía oral a ratones transgénicos de modelo de enfermedad de células falciformes (SCD) a 10 o 50 mg/kg, BID al día provocó aumentos dependientes de la dosis en el % de proteína HbF, medida mediante HPLC.

Figura – 2B representa el efecto del compuesto A en la hemoglobina fetal en el modelo de ratón transgénico. El compuesto A administrado por vía oral a ratones transgénicos SCD a 10 o 50 mg/kg, BID al día provocó aumentos dependientes de la dosis en el % de reticulocitos-F y el % de RBC-F, medido por citometría de flujo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (Iar) y al uso de compuestos de Fórmula (Iar) en los métodos de la invención:



(Iar)

en donde:

$X^{1ar}$ y $X^{2ar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,

alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$Y^{ar}$ se selecciona entre: S, NH, $NR^z$, O, S(O) y $S(O)_2$;

$R^{1ar}$ se selecciona entre:

amino,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$R^{2ar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-C(O)$OR^a$,
-C(O)$NHR^a$, y
-C(O)$NR^bR^c$;

$R^{3ar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{4ar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-C(O)$OR^a$,
-C(O)$NHR^a$, y
-C(O)$NR^bR^c$;

$R^{5ar}$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^a$,
-$NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^e$,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
-$SR^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o
$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar
un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

$-N(H)R^e$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

$-NR^eR^e$,

$SO_2NH_2$,

$SO_2CH_2CH_3$, y

$SO_2CH_3$;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$, donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$, donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-C(O)H,
$-C(O)R^{zz}$,
-C(O)arilo,
-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-C(O)heteroarilo,
-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)H,
$-CO(O)R^{zz}$,
-OC(O)arilo,
-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)heteroarilo,
-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
mercapto,
$-SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)H$,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NHC(O)H$,

$-NHC(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)OH$,

$-C(O)OR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
-$NH_2$, y –-CN,
nitro,
ciano,
-$NHC(O)NH_2$,
-$NHC(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$NHC(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
-$NH_2$, y –-CN,
cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
mercapto,
-$SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

-S(O)H,
-S(O)$R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2H$,
$-S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
oxo,
hidroxi,
amino,
$-NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, $-OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor y
$–NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y
alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
$-NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente

entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
guanidino,
-C(O)OH,
$-C(O)OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)NHR^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y
–-CN,
$-NHC(O)NR^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

nitro, y

ciano;

cada $R^f$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido de 1 a 6 veces con $R^e$;

cada $R^g$ es independientemente arilo opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cada $R^h$ es independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN, y

$R^z$ se selecciona entre

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{zz}$ se selecciona entre

alquilo $C_{1-6}$ y

$R^e$;

a condición de que:

al menos uno de $R^{2ar}$, $R^{3ar}$ y $R^{4ar}$, es hidrógeno,

$R^{2ar}$, $R^{3ar}$ y $R^{4ar}$ no son todos hidrógeno, y

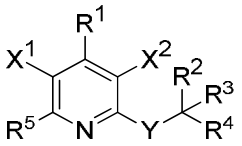
$X^{1ar}$ y $X^{2ar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente en los compuestos de Fórmula (Iar) $R^{2ar}$ es $-C(O)NH_2$.

Adecuadamente en los compuestos de Fórmula (Iar) $R^{3ar}$ es arilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde:

$X^1$ y $X^2$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

Y se selecciona entre: S, NH, $NR^z$, O, S(O) y $S(O)_2$;

$R^1$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^a$,
-$NR^bR^c$,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
-$SR^a$;

$R^2$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-$C(O)OR^a$,
-$C(O)NHR^a$, y
-$C(O)NR^bR^c$;

$R^3$ se selecciona entre:

hidrógeno,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^4$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-C(O)O$R^a$,
-C(O)NH$R^a$, y
-C(O)N$R^b R^c$;

$R^5$ se selecciona entre:

amino,
-NH$R^a$,
-N$R^b R^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-O$R^e$,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
-S$R^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o

$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
$-NO_2$,
$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
$-N(H)R^e$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-$NR^eR^e$,

$SO_2NH_2$,

$SO_2CH_2CH_3$, y

$SO_2CH_3$;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-C(O)H,
$-C(O)R^{zz}$,
-C(O)arilo,
-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-C(O)heteroarilo,
-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)H,
$-CO(O)R^{zz}$,
-OC(O)arilo,
-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)heteroarilo,
-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
mercapto,
$-SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-S(O)H,
$-S(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2H$,
$-S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-NHC(O)H,

$-NHC(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

-$NH_2$, y –-CN,
-C(O)OH,
-$C(O)OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
oxo,
hidroxi,
amino,
-$NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
-$NH_2$, y –-CN,
nitro,
ciano,
-$NHC(O)NH_2$,
-$NHC(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$NHC(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

-$NH_2$, y –-CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

mercapto,

-$SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

-S(O)H,

-$S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

-$S(O)_2H$,

-$S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,
-$NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -$OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –$NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
-$NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
guanidino,
-C(O)OH,
-$C(O)OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$C(O)NH_2$,
-$C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oheteroarilo,

-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,

oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)NHR^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)NR^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
nitro, y
ciano;

cada $R^f$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido de 1 a 6 veces con $R^e$;

cada $R^g$ es independientemente arilo opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces con
$R^x$,
donde $R^x$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cada $R^h$ es independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido de 1 a 5

veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN, y

$R^z$ se selecciona entre

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{zz}$ se selecciona entre

alquilo $C_{1-6}$ y

$R^e$;

a condición de que:

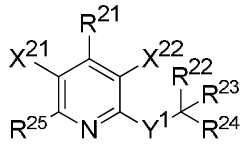
al menos uno de $R^2$, $R^3$ y $R^4$, es hidrógeno,

$R^2$, $R^3$ y $R^4$ no son todos hidrógeno, y

$X^1$ y $X^2$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (II):



(II)

en donde:

$X^{21}$ y $X^{22}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

ciano,

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^e$,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo, y
-SH;

$Y^1$ se selecciona entre: S, NH, $NR^z$, S(O) y $S(O)_2$;

$R^{21}$ se selecciona entre:

amino,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^e$,
-$NHR^a$,
-$NR^bR^c$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
-SH, y
-$SR^a$;

$R^{22}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-$C(O)OR^a$, y
-$C(O)NHR^a$;

$R^{23}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{24}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-C(O)$OR^a$, y
-C(O)$NHR^a$;

$R^{25}$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^a$,
-$NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^e$,
-Oarilo,
-Oheteroarilo,
-SH, y
-$SR^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o

$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

$-N(H)R^e$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

$SO_2NH_2$,

$SO_2CH_2CH_3$, y

$SO_2CH_3$;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-C(O)H,

$-C(O)R^{zz}$,

-C(O)arilo,

-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-C(O)heteroarilo,

-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)H,

$-CO(O)R^{zz}$,

-OC(O)arilo,

-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)heteroarilo,

-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

mercapto,

$-SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-S(O)H,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NHC(O)H$,

$-NHC(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-C(O)OH,

$-C(O)OR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

nitro,

ciano,

$-NHC(O)NH_2$,

$-NHC(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NHC(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
mercapto,
-$SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-S(O)H,
-$S(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2H$,
-$S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^{xx}$,

donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, $-OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y

$–NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

$-NR^{x1}R^{x2}$,

donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

guanidino,

-C(O)OH,

$-C(O)OR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente

entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)NHR^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y
–-CN,
$-NHC(O)NR^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre:
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
nitro, y
ciano;

cada $R^f$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido de 1 a 6 veces
con $R^e$;

cada $R^g$ es independientemente arilo opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces con
$R^x$,
donde $R^x$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cada $R^h$ es independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN, y

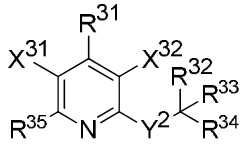
$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
$R^e$;

a condición de que:
al menos uno de $R^{22}$, $R^{23}$ y $R^{24}$, es hidrógeno,
$R^{22}$, $R^{23}$ y $R^{24}$ no son todos hidrógeno, y
$X^{21}$ y $X^{22}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (III):



(III)

en donde:

$X^{31}$ y $X^{32}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
cicloalquilo, y
-SH;

$Y^2$ se selecciona entre: S, NH, $NR^z$ y S(O);

$R^{31}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^{e1}$,
$-NHR^{a1}$,
$-NR^{b1}R^{c1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
-SH, y
$-SR^{a1}$;

$R^{32}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{33}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{34}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{35}$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^{a1}$,
-$NR^{b1}R^{c1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^{e1}$,
-SH, y
-$SR^{a1}$;

donde:

cada $R^{a1}$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
arilo,
heteroarilo,
cicloalquilo, y
heterocicloalquilo;

$R^{b1}$ y $R^{c1}$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$, o
$R^{b1}$ y $R^{c1}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos
unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para
formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
$-NO_2$,
$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
$-N(H)R^{e1}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
$SO_2NH_2$,
$SO_2CH_2CH_3$, y
$SO_2CH_3$;

cada $R^{d1}$ se selecciona independientemente entre:

flúor,
cloro,

bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-Oarilo,
-C(O)H,
-C(O)$R^{zz}$,
-C(O)arilo,
-C(O)heteroarilo,
-OC(O)H,
-CO(O)$R^{zz}$,
-OC(O)arilo,
-OC(O)heteroarilo,
mercapto,
-S$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-S(O)H,
-S(O)$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-NHC(O)H$,

$-NHC(O)R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-C(O)OH$,

$-C(O)OR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

nitro,

ciano,

$-NHC(O)NH_2$, y

$-NHC(O)NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

cada $R^{e1}$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

mercapto,

$-SR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-S(O)H,

$-S(O)R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^{xx}$,

donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6

sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -$OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor y
–$NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y
alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
-$NR^{x1x}R^{x2x}$,
donde $R^{x1x}$ y $R^{x2x}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre alquilo $C_{1-4}$ y alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, y –OH,
guanidino,
-C(O)OH,
-C(O)$OR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-C(O)$NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{x}$,
donde $R^{x}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{x}$,
donde $R^{x}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-NHC(O)NHR$^{xa}$,
donde R$^{xa}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,
nitro, y
ciano;

cada R$^{f}$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido de 1 a 6 veces
con R$^{e1}$;

cada R$^{g}$ es independientemente arilo opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces con
R$^{x}$,
donde R$^{x}$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,

cada R$^{h}$ es independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido de 1 a 5
veces con R$^{x}$,
donde R$^{x}$ se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
-$NH_2$, y –-CN, y

R$^{z}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
R$^{e1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^{d1}$;

R$^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
R$^{e1}$;

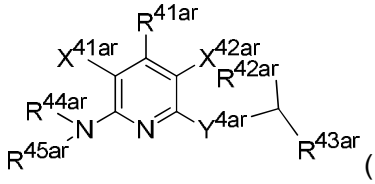
a condición de que:
al menos uno de R$^{32}$, R$^{33}$ y R$^{34}$, es hidrógeno,
R$^{32}$, R$^{33}$ y R$^{34}$ no son todos hidrógeno, y

$X^{31}$ y $X^{32}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente en los compuestos de Fórmula (III), ni $X^{31}$ ni $X^{32}$ son hidrógeno.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (IVar):




(IVar)

en donde:

$X^{41ar}$ y $X^{42ar}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor, cloro, bromo y yodo;

$Y^{4ar}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41ar}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$
-N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y –-CN,
alquiloxi $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
arilo,
arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$;

$R^{42ar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

-NHC(O)H,

$-NHC(O)R^{xa1}$,

donde $R^{xa1}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$;

$R^{43ar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
arilo,
arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$,
donde $R^{46}$ y $R^{47}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$,
alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$,

donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NO_2$, y

$-NH_2$; y

$R^{44ar}$ y $R^{45ar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,
-COOH,
-$NO_2$,
-$NH_2$, y
$SO_2NH_2$, o

$R^{44ar}$ y $R^{45ar}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y
–-CN,
arilo,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,
-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}$$NH_2$,
cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

$SO_2NH_2$,

$SO_2CH_2CH_3$, y

$SO_2CH_3$;

a condición de que:

$R^{42ar}$ y $R^{43ar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVar), ni $R^{44ar}$ ni $R^{45ar}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVar), $R^{42ar}$ es $-C(O)NH_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVar), $R^{43ar}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

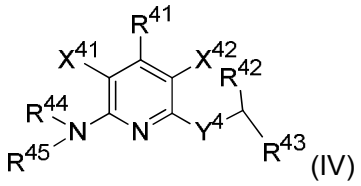
yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{49}$ y –$NR^{46}R^{47}$,
donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

en donde:

$X^{41}$ y $X^{42}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor, cloro, bromo y yodo;

$Y^4$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$
-N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y –-CN,
alquiloxi $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$;

$R^{42}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

-NHC(O)H,

$-NHC(O)R^{xa1}$,

donde $R^{xa1}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$;

$R^{43}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{49}$ y –$NR^{46}R^{47}$,
donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHCH_3$,
-$NO_2$, y
-$NH_2$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$, donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NO_2$, y

$-NH_2$; y

$R^{44}$ y $R^{45}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$, y

$SO_2NH_2$, o

$R^{44}$ y $R^{45}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y
–-CN,
arilo,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,
-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,
cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
-$NO_2$,
-$NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y
–-CN,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
$SO_2NH_2$,
$SO_2CH_2CH_3$, y
$SO_2CH_3$;

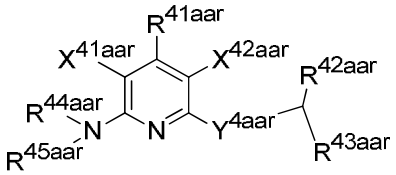
a condición de que:

$R^{42}$ y $R^{43}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IV), ni $R^{44}$ ni $R^{45}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (IVaar) y al uso de compuestos de Fórmula (IVaar) en los métodos de la invención:



(IVaar)

en donde:

$X^{41aar}$ y $X^{42aar}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor, cloro, bromo y yodo;

$Y^{4aar}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41aar}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$ -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y –-CN,
alquiloxi $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
arilo,
arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,

cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,

cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$;

$R^{42aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
-NHC(O)H,
$-NHC(O)R^{xa1}$,

donde $R^{xa1}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$;

$R^{43aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
arilo,
arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$,
donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente
seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$,
alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de
1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con
flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$
y $R^{49}$ se seleccionan independientemente
entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$, donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$

y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NO_2$, y

$-NH_2$; y

$R^{44aar}$ y $R^{45aar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$, y

$SO_2NH_2$, o

$R^{44aar}$ y $R^{45aar}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

arilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}OH$, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,
cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
$-NO_2$,
$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, y
–-CN,
-N(alquilo $C_{1-4})_2$,
$SO_2NH_2$,
$SO_2CH_2CH_3$, y
$SO_2CH_3$;

a condición de que:

$R^{42aar}$ y $R^{43aar}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{44aar}$ y $R^{45aar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVaar), ni $R^{44aar}$ ni $R^{45aar}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVaar), $R^{42aar}$ es $-C(O)NH_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVaar), $R^{43aar}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$,

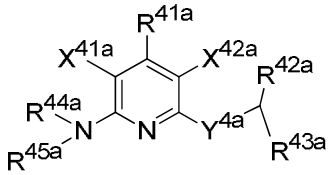
donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (IVa) y al uso de compuestos de Fórmula (IVa) en los métodos de la invención:



(IVa)

en donde:

$X^{41a}$ y $X^{42a}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor, cloro, bromo y yodo;

$Y^{4a}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41a}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$ -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y –-CN,

alquiloxi $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN, alcoxi $C_{1-4}$, –-CN, oxo, -OH, $-NO_2$, y $-NH_2$;

$R^{42a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

-NHC(O)H,

$-NHC(O)R^{xa1}$,

donde $R^{xa1}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$;

$R^{43a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{49}$ y –$NR^{46}R^{47}$,
donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHCH_3$,
-$NO_2$, y
-$NH_2$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$, donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NO_2$, y

$-NH_2$; y

$R^{44a}$ y $R^{45a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$, y

$SO_2NH_2$, o

$R^{44a}$ y $R^{45a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, y
–-CN,
arilo,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,
-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,
cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
$-NO_2$,
$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, y
–-CN,
-N(alquilo $C_{1-4})_2$,
$SO_2NH_2$,
$SO_2CH_2CH_3$, y
$SO_2CH_3$;

a condición de que:

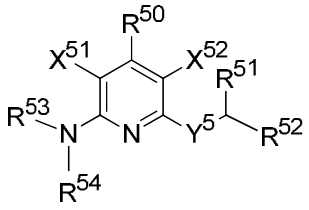
$R^{42a}$ y $R^{43a}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{44a}$ y $R^{45a}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente en los compuestos de Fórmula (IVa), ni $R^{44a}$ ni $R^{45a}$ es hidrógeno.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (V):



(V)

en donde:

$X^{51}$ y $X^{52}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor y cloro;

$Y^5$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{50}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

$R^{51}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

-C(O)NHR$^{55}$, donde $R^{55}$ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

-NHC(O)H,

-NHC(O)R$^{xa2}$,

donde $R^{xa2}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH, y

$-NH_2$;

$R^{52}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre:
flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{59}$ y $-NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
oxo,
--CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHCH_3$,
-OH;
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre:
flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{59}$ y $-NR^{56}R^{57}$,

donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

oxo,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

-OH; y

$R^{53}$ y $R^{54}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, -OH y $-NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, y
-OH, o

$R^{53}$ y $R^{54}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y
–-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,
-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,
cloro, oxo y -OH,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

-$NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN, y

-N(alquil $C_{1-4}$)$_2$;

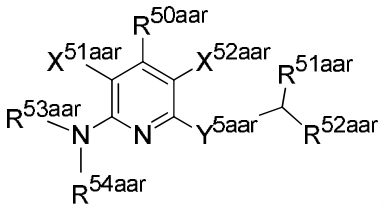
a condición de que:

$R^{51}$ y $R^{52}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (V), ni $R^{53}$ ni $R^{54}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Vaar) y al uso de compuestos de Fórmula (Vaar) en los métodos de la invención:




(Vaar)

en donde:

$X^{51aar}$ y $X^{52aar}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor y cloro;

$Y^{5aar}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{50aar}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-4}$,
arilo,
alquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
heteroarilo,
heteroalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

$R^{51aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

-C(O)NHR$^{55}$, donde R$^{55}$ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor y cloro,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,

-NHC(O)H,

-NHC(O)R$^{xa2}$,

donde R$^{xa2}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH, y

-$NH_2$;

R$^{52aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre:

flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{59}$ y $-NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$,
alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
oxo,
--CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHCH_3$,
-OH,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre:
flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{59}$ y –$NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
oxo,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHCH_3$,
-OH; y

$R^{53aar}$ y $R^{54aar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, -OH y -$NH_2$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, y
-OH, o

$R^{53aar}$ y $R^{54aar}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo,
-OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y
–-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,
-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,
cloro, oxo y -OH,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,

$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, y –-CN, y
-N(alquil $C_{1-4})_2$;

a condición de que:
$R^{51aar}$ y $R^{52aar}$ no son ambos hidrógeno, y
$R^{53aar}$ y $R^{54aar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vaar), ni $R^{53aar}$ ni $R^{54aar}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vaar), $R^{51aar}$ es $-C(O)NH_2$.

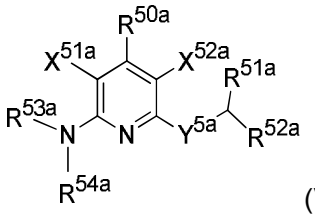
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vaar), $R^{52aar}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{59}$ y $–NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con

flúor, –COOH y –$NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Va) y al uso de compuestos de Fórmula (Va) en los métodos de la invención:




(Va)

en donde:

$X^{51a}$ y $X^{52a}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, flúor y cloro;

$Y^{5a}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{50a}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

$R^{51a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

-C(O)NHR$^{55}$, donde $R^{55}$ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,

-NHC(O)H,

-NHC(O)$R^{xa2}$,

donde $R^{xa2}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH, y

-$NH_2$;

$R^{52a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{59}$ y $-NR^{56}R^{57}$,

donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

oxo,

--CN,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

-OH,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre:

flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{59}$ y –$NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
oxo,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHCH_3$,
-OH; y

$R^{53a}$ y $R^{54a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, -OH y -$NH_2$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, y

-OH, o

$R^{53a}$ y $R^{54a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

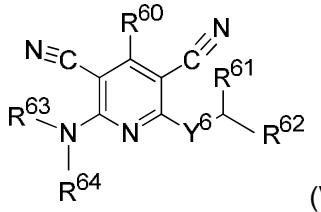
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
-$NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN, y
-N(alquil $C_{1-4}$)$_2$;

a condición de que:
$R^{51a}$ y $R^{52a}$ no son ambos hidrógeno, y
$R^{53a}$ y $R^{54a}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Va), ni $R^{53a}$ ni $R^{54a}$ es hidrógeno.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (VI):



(VI)

en donde:

$Y^6$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{60}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-3}$,

-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-3}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-3}$;

$R^{61}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

-$C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

oxo,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, y -$NH_2$,

-NHC(O)H, y

-NHC(O)$R^{xa3}$,

donde $R^{xa3}$ se selecciona entre alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

$R^{62}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{69}$ y $-NR^{66}R^{67}$,

donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{69}$ y –$NR^{66}R^{67}$,
donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
-$S(O)_2NH_2$, y
-$S(O)_2NHCH_3$; y

$R^{63}$ y $R^{64}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-4}$,
alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, heterocicloalquilo, oxo, -$NH_2$, alcoxi $C_{1-4}$, y -OH,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-6}$, o
$R^{63}$ y $R^{64}$ se toman junto con el nitrógeno al que están

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN, y

-N(alquil $C_{1-4}$)$_2$;

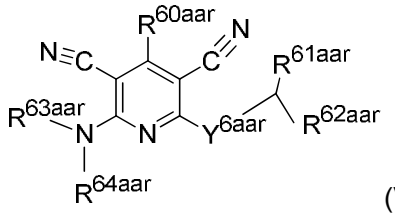
a condición de que:

$R^{61}$ y $R^{62}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VI), ni $R^{63}$ ni $R^{64}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIaar) y al uso de compuestos de Fórmula (VIaar) en los métodos de la invención:



(VIaar)

en donde:

$Y^{6aar}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{60aar}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-3}$,
alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
-N(H)alquilo $C_{1-3}$,
-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-3}$,
arilo,
arilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-3}$,
heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$;

$R^{61aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$-C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

oxo,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, y $-NH_2$,

-NHC(O)H, y

$-NHC(O)R^{xa3}$,

donde $R^{xa3}$ se selecciona entre alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

$R^{62aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{69}$ y $-NR^{66}R^{67}$, donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{69}$ y $-NR^{66}R^{67}$, donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente

seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH, -$S(O)_2NH_2$, y -$S(O)_2NHCH_3$;

$R^{63aar}$ y $R^{64aar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, heterocicloalquilo, oxo, -$NH_2$, alcoxi $C_{1-4}$, y -OH,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-6}$, o

$R^{63aar}$ y $R^{64aar}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN, y

-N(alquil $C_{1-4}$)$_2$;

a condición de que:

$R^{61aar}$ y $R^{62aar}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{63aar}$ y $R^{64aar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

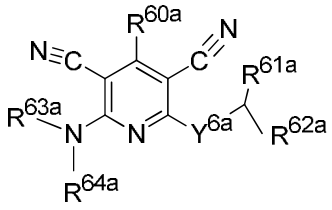
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIaar), ni $R^{63aar}$ ni $R^{64aar}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIaar), $R^{61aar}$ es $-C(O)NH_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIaar), $R^{62aar}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{69}$ y $–NR^{66}R^{67}$,
donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIa) y al uso de compuestos de Fórmula (VIa) en los métodos de la invención:



(VIa)

en donde:

$Y^{6a}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{60a}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-3}$,

-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-3}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-3}$;

$R^{61a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

-$C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

oxo,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, y -$NH_2$,

-NHC(O)H, y

-NHC(O)$R^{xa3}$,

donde $R^{xa3}$ se selecciona entre alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

$R^{62a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{69}$ y $–NR^{66}R^{67}$,

donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{69}$ y $-NR^{66}R^{67}$,

donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$;

$R^{63a}$ y $R^{64a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, heterocicloalquilo, oxo, $-NH_2$, alcoxi $C_{1-4}$, y -OH,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-6}$, o

$R^{63a}$ y $R^{64a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN, y

-N(alquil $C_{1-4}$)$_2$;

a condición de que:

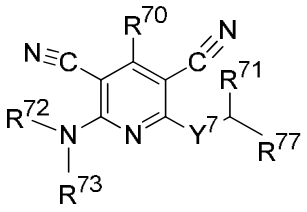
$R^{61a}$ y $R^{62a}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{63a}$ y $R^{64a}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIa), ni $R^{63a}$ ni $R^{64a}$ es hidrógeno.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (VII):



(VII)

en donde:

$Y^7$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{70}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$,

$-NCH_3$,

$-SCH_3$,

etoxi, y

ciclopropilo;

$R^{71}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$-C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con oxo, $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{77}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$ y

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{79}$ y $–NR^{76}R^{77}$,

donde $R^{76}$ y $R^{77}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{78}R^{79}$, donde $R^{78}$ y $R^{79}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

piridinilo,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{72}$ y $R^{73}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -OH, oxo, $-NH_2$, morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octanilo, y

8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, o

$R^{72}$ y $R^{73}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

hexahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,

1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-NH_2$,
$-NHCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
$-NHC(O)CH_2NH_2$,
$-NHC(O)CHCH_3NH_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
-NHC(O)aminotetrahidropiranilo,
$-CH_2NH_2$,
$-CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2N(CH_3)_2$,
-C(O)aminooxetanilo,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_3$,

benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

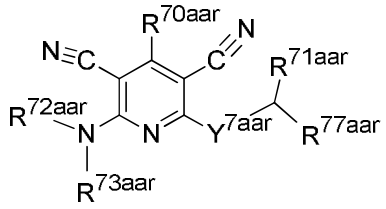
a condición de que:

$R^{71}$ y $R^{77}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VII), ni $R^{72}$ ni $R^{73}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIIaar) y al uso de compuestos de Fórmula (VIIaar) en los métodos de la invención:




(VIIaar)

en donde:

$Y^{7aar}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{70aar}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$,
$-NCH_3$,
$-SCH_3$,
etoxi,
metoxi,
fenilo,
furanilo, y
ciclopropilo;

$R^{71aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
$-C(O)NH_2$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con oxo, $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{77aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-3}$ y
arilo,
arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, $-OR^{79a}$ y $-NR^{76a}R^{77a}$,
donde $R^{76a}$ y $R^{77a}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$,
alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con

flúor, –COOH y –$NR^{78a}R^{79a}$, donde $R^{78a}$ y $R^{79a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

piridinilo,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{72aar}$ y $R^{73aar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: -OH, oxo, $-NH_2$, morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octanilo, y

8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, o

$R^{72aar}$ y $R^{73aar}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales,

para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

hexahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-OCH_2CH_2OH$,
$-NH_2$,
$-NHCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
$-NHC(O)CH_2NH_2$,
$-NHC(O)CHCH_3NH_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
-NHC(O)aminotetrahidropiranilo,

-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-C(O)aminooxetanilo,
-C(O)aminotetrahidropiranilo,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72aar}$ y $R^{73aar}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{71aar}$ y $R^{77aar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIaar), ni $R^{72aar}$ ni $R^{73aar}$ es hidrógeno.

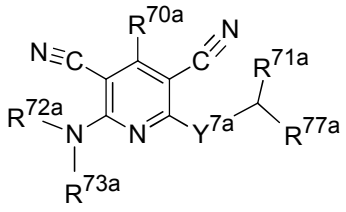
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIaar), $R^{71aar}$ es -$C(O)NH_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIaar), $R^{77aar}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, -$OR^{79a}$ y –$NR^{76a}R^{77a}$, donde $R^{76a}$ y $R^{77a}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{78a}R^{79a}$, donde $R^{78a}$ y $R^{79a}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIIa) y al uso de compuestos de Fórmula (VIIa) en los métodos de la invención:



(VIIa)

en donde:

$Y^{7a}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{70a}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$,

$-NCH_3$,

$-SCH_3$,

etoxi, y

ciclopropilo;

$R^{71a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$-C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con oxo, $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{77a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$ y

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{79a}$ y $-NR^{76a}R^{77a}$, donde $R^{76a}$ y $R^{77a}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, $-COOH$ y $-NR^{78a}R^{79a}$, donde $R^{78a}$ y $R^{79a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

piridinilo,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{72a}$ y $R^{73a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: -OH, oxo, $-NH_2$, morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octanilo, y

8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, o

$R^{72a}$ y $R^{73a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

hexahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-NH_2$,
$-NHCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
$-NHC(O)CH_2NH_2$,
$-NHC(O)CHCH_3NH_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
-NHC(O)aminotetrahidropiranilo,
$-CH_2NH_2$,
$-CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2N(CH_3)_2$,

-C(O)aminooxetanilo,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

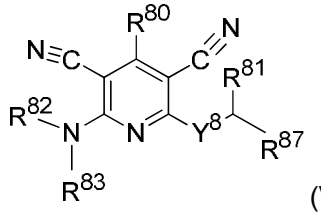
$R^{72a}$ y $R^{73a}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{71a}$ y $R^{77a}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIa), ni $R^{72a}$ ni $R^{73a}$ es hidrógeno.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (VIII):



(VIII)

en donde:

$Y^8$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{80}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$,

$-NCH_3$,

$-SCH_3$,

etoxi, y

ciclopropilo;

$R^{81}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$-C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con oxo, $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{87}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$CH_3$,

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{89}$ y $–NR^{86}R^{87}$,

donde $R^{86}$ y $R^{87}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{88}R^{89}$, donde $R^{88}$

y $R^{89}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

piridinilo,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{82}$ y $R^{83}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: -OH, oxo, $-NH_2$, morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octanilo, y

8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, o

$R^{82}$ y $R^{83}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

hexahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-NH_2$,
$-NHCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
$-NHC(O)CH_2NH_2$,
$-NHC(O)CHCH_3NH_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
-NHC(O)aminotetrahidropiranilo,
$-CH_2NH_2$,

-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-C(O)aminooxetanilo,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

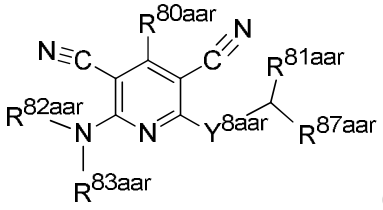
a condición de que:

$R^{81}$ y $R^{87}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIII), ni $R^{82a}$ ni $R^{83a}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIIIaar) y al uso de compuestos de Fórmula (VIIIaar) en los métodos de la invención:




(VIIIaar)

en donde:

$Y^{8aar}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{80aar}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$,

$-NCH_3$,

$-SCH_3$,

etoxi,

metoxi,

fenilo,

furanilo, y

ciclopropilo;

$R^{81aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$-C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con oxo, $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{87aar}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$CH_3$,

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{89}$ y $-NR^{86}R^{87}$, donde $R^{86}$ y $R^{87}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,

-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{88}R^{89}$, donde $R^{88}$ y $R^{89}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

piridinilo,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{82aar}$ y $R^{83aar}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: -OH, oxo, $-NH_2$, morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octanilo, y

8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, o

$R^{82aar}$ y $R^{83aar}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales,

para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

hexahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

morfolinilo,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-OCH_2CH_2OH$,
$-NH_2$,
$-NHCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
$-NHC(O)CH_2NH_2$,
$-NHC(O)CHCH_3NH_2$,

-$NHC(O)$-$CNH_2(CH_3)_2$,
-NHC(O)aminotetrahidropiranilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-C(O)aminooxetanilo,
-C(O)aminotetrahidropiranilo,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{81aar}$ y $R^{87aar}$ no son ambos hidrógeno, y
$R^{82aar}$ y $R^{83aar}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIIaar), ni $R^{82aar}$ ni $R^{83aar}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIIaar), $R^{81aar}$ es $-C(O)NH_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIIaar), $R^{87aar}$ es fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{89}$ y $–NR^{86}R^{87}$,

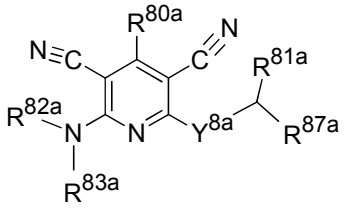
donde $R^{86}$ y $R^{87}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{88}R^{89}$, donde $R^{88}$ y $R^{89}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIIIa) y al uso de compuestos de Fórmula (VIIIa) en los métodos de la invención:



(VIIIa)

en donde:

$Y^{8a}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{80a}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$,

-$NCH_3$,

-$SCH_3$,

etoxi, y

ciclopropilo;

$R^{81a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

-$C(O)NH_2$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con oxo, -$C(O)CH_3$ o -$NHC(O)CH_3$;

$R^{87a}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$CH_3$,

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, -$OR^{89}$ y –$NR^{86}R^{87}$,

donde $R^{86}$ y $R^{87}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{88}R^{89}$, donde $R^{88}$ y $R^{89}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

--CN,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$,

piridinilo,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con $-C(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_3$;

$R^{82a}$ y $R^{83a}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -OH, oxo, $-NH_2$, morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octanilo, y

8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, o

$R^{82a}$ y $R^{83a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

hexahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-NH_2$,
$-NHCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
$-NHC(O)CH_2NH_2$,
$-NHC(O)CHCH_3NH_2$,
$-NHC(O)-CNH_2(CH_3)_2$,
-NHC(O)aminotetrahidropiranilo,
$-CH_2NH_2$,
$-CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2N(CH_3)_2$,

-C(O)aminooxetanilo,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

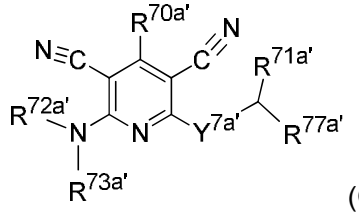
$R^{81a}$ y $R^{87a}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{82a}$ y $R^{83a}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIIa), ni $R^{82a}$ ni $R^{83a}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Q) y al uso de compuestos de Fórmula (Q) en los métodos de la invención:




(Q)

en donde:

$Y^{7a'}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{70a'}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$, y

ciclopropilo;

$R^{71a'}$ se selecciona entre:

hidrógeno,

$CH_3$,

fenilo,

fenilo sustituido con cloro, y

piridina,

$R^{77a'}$ se selecciona entre:

$-C(O)NH_2$, y

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, --CN, $-OR^{79a'}$ y $-NR^{76a'}R^{77a'}$,

donde $R^{76a'}$ y $R^{77a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,

-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{78a'}R^{79a'}$, donde

$R^{78a'}$ y $R^{79a'}$ se seleccionan independientemente

entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y

alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$, y

$R^{72a'}$ y $R^{73a'}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: morfolino y metoxi,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72a'}$ y $R^{73a'}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepan,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecano,

2,8-diazaespiro[4,5]decano,

octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepina,

morfolina,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano,

1,7-diazaespiro[3,5]nonano,

2,7-diazaespiro[3,5]nonano,

2,6-diazaespiro[3,4]octano,

azetidina,

1,8-diazaespiro[4,5]decano, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

oxo,

-OH,

$-CH_3$,

$-CH_2OH$,

metoxi,

$-CH_2CH_3$,

$-C(O)CH_3$,

$-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2OCH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_3$,

$-CH_2C(O)OCH_3$,

$-C(O)CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-NH_2$,

$-NHCH_3$,

$-N(CH_3)_2$,

$-CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2N(CH_3)_2$,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

benzoílo,

3-pirrolidinilpropilo,

2-ciclopropilmetilo,

piperidinilo,

morfolinilo,

morfolinilmetilo,

metilpiperazinilmetilo,

pirrolidinilo,

pirrolidinilmetilo,

piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

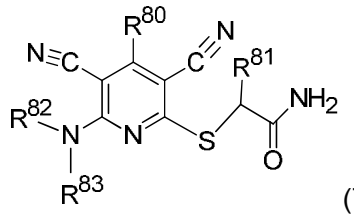
a condición de que:

$R^{72a'}$ y $R^{73a'}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Q), ni $R^{72a'}$ ni $R^{73a'}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (T) y al uso de compuestos de Fórmula (T) en los métodos de la invención:



(T)

en donde:

$R^{80}$ se selecciona entre:

etilo,
$-CH_2CF_3$, y
ciclopropilo;

$R^{81}$ se selecciona entre:

fenilo, y
fenilo sustituido con cloro o flúor, y

$R^{72a'}$ y $R^{73a'}$ se seleccionan independientemente entre:

alquilo $C_{1-3}$,
alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: oxo, y $NH_2$, o

$R^{72a'}$ y $R^{73a'}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

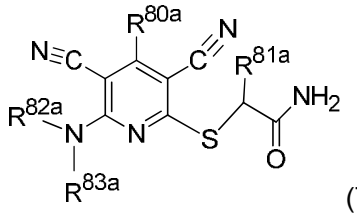
pirrolidinilo,
piperidinilo,
1,4diazepan,
piperazinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecano,
2,8-diazaespiro[4,5]decano,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepina,
morfolina,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano,
1,7-diazaespiro[3,5]nonano,
2,7-diazaespiro[3,5]nonano,
2,6-diazaespiro[3,4]octano,
azetidina,
1,8-diazaespiro[4,5]decano, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-NH_2$,

-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$N(CH_3)$ciclobutano,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (T), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Ta) y al uso de compuestos de Fórmula (Ta) en los métodos de la invención:



(Ta)

en donde:

$R^{80a}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$, y

ciclopropilo;

$R^{81a}$ se selecciona entre:

fenilo, y

fenilo sustituido con cloro o flúor, y

$R^{82a}$ y $R^{83a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales,

para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

piperidinilo,

1,4diazepan,

piperazinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecano,

2,8-diazaespiro[4,5]decano,

octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepina,

morfolina,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano,

1,7-diazaespiro[3,5]nonano,

2,7-diazaespiro[3,5]nonano,

2,6-diazaespiro[3,4]octano,

azetidina,

1,8-diazaespiro[4,5]decano, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a

5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

oxo,

-OH,

$-CH_3$,

$-CH_2OH$,

metoxi,

$-CH_2CH_3$,

$-C(O)CH_3$,

$-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2OCH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_3$,

$-CH_2C(O)OCH_3$,

$-C(O)CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-NH_2$,

$-NHCH_3$,

$-N(CH_3)_2$,

$-NHCH_2C(CH_3)_3$,

$-N(CH_3)$ciclobutano,

$-CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2N(CH_3)_2$,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

benzoílo,

3-pirrolidinilpropilo,

2-ciclopropilmetilo,

piperidinilo,

morfolinilo,

morfolinilmetilo,

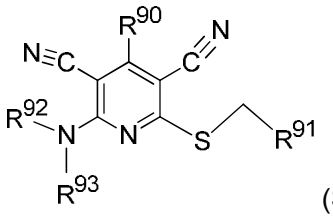
metilpiperazinilmetilo,

pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Ta), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (S) y al uso de compuestos de Fórmula (S) en los métodos de la invención:



(S)

en donde:

$R^{90}$ se selecciona entre:

etilo,
$-CH_2CF_3$, y
ciclopropilo;

$R^{91}$ se selecciona entre:

fenilo, y
fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

-OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{79a'}$ y $-NR^{76a'}R^{77a'}$,

donde $R^{76a'}$ y $R^{77a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{78a'}R^{79a'}$, donde $R^{78a'}$ y $R^{79a'}$ se seleccionan independientemente

entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

tetrahidroisotiazolilo,

tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,

$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,

$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,

$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,

$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,

$-OS(O)_2CH_3$,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$, y

$R^{92}$ y $R^{93}$ se seleccionan independientemente entre:

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: oxo, $-N(CH_2CH_3)_3$, $-CH_2CH_2$piperidinilo, y $NH_2$, o

$R^{92}$ y $R^{93}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,
piperidinilo,
1,4diazepan,
piperazinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecano,
2,8-diazaespiro[4,5]decano,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepina,
morfolina,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano,
1,7-diazaespiro[3,5]nonano,
2,7-diazaespiro[3,5]nonano,
2,6-diazaespiro[3,4]octano,
azetidina,
1,8-diazaespiro[4,5]decano, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,

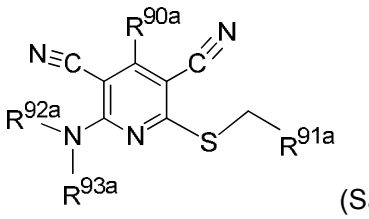
-$C(O)CH_3$,
-$CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2OCH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$C(O)CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$,
-$NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$N(CH_3)$ciclobutano,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y

2-hidroxietilpiperidinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (S), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Sa) y al uso de compuestos de Fórmula (Sa) en los métodos de la invención:



(Sa)

en donde:

$R^{90a}$ se selecciona entre:

etilo,

$-CH_2CF_3$, y

ciclopropilo;

$R^{91a}$ se selecciona entre:

fenilo, y

fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

-OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{79a'}$ y $-NR^{76a'}R^{77a'}$, donde $R^{76a'}$ y $R^{77a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{78a'}R^{79a'}$, donde $R^{78a'}$ y $R^{79a'}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

tetrahidroisotiazolilo,

tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,

$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,

$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,

$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,

$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,

$-OS(O)_2CH_3$,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$, y

$R^{92a}$ y $R^{93a}$ se seleccionan independientemente entre:

alquilo $C_{1-3}$,

alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: oxo, $-N(CH_2CH_3)_3$, $-CH_2CH_2$piperidinilo, y $NH_2$, o

$R^{92a}$ y $R^{93a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,
piperidinilo,
1,4diazepan,
piperazinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecano,
2,8-diazaespiro[4,5]decano,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepina,
morfolina,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano,
1,7-diazaespiro[3,5]nonano,
2,7-diazaespiro[3,5]nonano,
2,6-diazaespiro[3,4]octano,
azetidina,
1,8-diazaespiro[4,5]decano, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
oxo,
-OH,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,

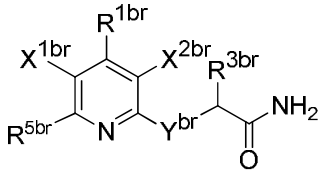
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$C(O)CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$,
-$NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$N(CH_3)$ciclobutano,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
piperidinilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
piperazinilmetilo,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Sa), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Amida Primaria

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ibr) y al uso de compuestos de Fórmula (Ibr) en los métodos de la invención:



(Ibr)

en donde:

$X^{1br}$ y $X^{2br}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
--CN,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$Y^{br}$ se selecciona entre: S, NH, $NR^z$, O, S(O) y $S(O)_2$;

$R^{1br}$ se selecciona entre:

$-NH_2$,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,

--CN,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$R^{3br}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$; y

$R^{5br}$ se selecciona entre:

$-NH_2$,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
-$SR^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o
$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo,
que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

-$OR^e$,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

-$NO_2$,

-$NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-5}$,

-N(H)$R^e$,

-N(alquilo $C_{1-5}$)$_2$,

-$NR^eR^e$,

-N($R^e$)alquilo $C_{1-5}$,

-$ONHC(NH)NH_2$,

-Oheterocicloalquilo,

-NHcicloalquilo,

-N(alquil $C_{1-5}$)cicloalquilo,

-NHheterocicloalquilo,

-N(alquil $C_{1-5}$)heterocicloalquilo,

-$S(O)_2$alquilo $C_{1-4}$,

-$SO_2NH_2$

-$S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

2-metilciclopropilo,

imidazolilo,

(metoxipiridinilmetil)amino,

(metilciclopropilmetil)amino,

(fluorofenilmetil)amino,

(metiloxetanilmetil)amino, y

(metilciclobutilmetil)amino,

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-OR^e$,

-C(O)H,

$-C(O)R^{zz}$,

-C(O)arilo,

-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-C(O)heteroarilo,

-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)H,

$-CO(O)R^{zz}$,

-OC(O)arilo,

-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)heteroarilo,

-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-SH,

$-SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

-S(O)H,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y -CN,

$-P(O)(CH_3)_2$,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-NHC(O)H$,

$-NHC(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

-C(O)OH,
-C(O)OR$^x$,
donde R$^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y -CN,
oxo,
-OH,
-$NH_2$,
-NHR$^x$,
donde R$^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y -CN,
-NR$^{x1}$R$^{x2}$,
donde cada uno de R$^{x1}$ y R$^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
-$NH_2$, y -CN,
-$NH_2$,
-CN,
-NHC(O)$NH_2$,
-NHC(O)NHR$^x$,
donde R$^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –CN,
-NHC(O)NR$^{x1}$R$^{x2}$,
donde cada uno de R$^{x1}$ y R$^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
-$NH_2$, y -CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

-OC(O)alquilo $C_{1-6}$,

-OC(O)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-ONHC(NH)NH_2$,

$-OP(O)(OH)_2$,

-SH,

$-SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –CN,

-S(O)H,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –CN,
oxo,
-OH,
$-NH_2$,
$-NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con alcoxi $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, triazolilo,
ciclopropilo, oxo, $-OR^{xy}$, -COOH, –CN y $-NR^{xy}R^{xz}$,
donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, arilo, alquil $C_{1-5}$heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, $-OR^{xy}$,
-COOH, –CN y $-NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ son seleccionados independientemente entre: hidrógeno, arilo,
alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
triazolilo, ciclopropilo, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
$-NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alcoxi $C_{1-4}$, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, alcoxi $C_{1-4}$, triazolilo, ciclopropilo, oxo, -OH, -COOH,
$-NH_2$, y -CN,
guanidino,
-C(O)OH,
$-C(O)OR^{x}$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi $C_{1-4}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, heteroarilo, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

o $R^{x1}$ y $R^{x2}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, oxo, -OH, HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre flúor, cloro, bromo, yodo,

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, -NHC(O)alquilo $C_{1-4}$ y –CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, alquilo $C_{1-6}$,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –CN,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre oxo, -OH,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, -$N(CH_3)_2$, y -CN,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –CN,
-$NHS(O)_2H$,
-$NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –CN,
-$OC(O)NH_2$,
-$NHC(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y -CN
$-NHC(O)NHR^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y
–-CN,
$-NHC(O)NR^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)C(O)NH_2$,
$-NO_2$, y
-CN; y

$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
$R^e$;

a condición de que:
$X^{1br}$ y $X^{2br}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Ibr), $R^{3br}$ es arilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$.

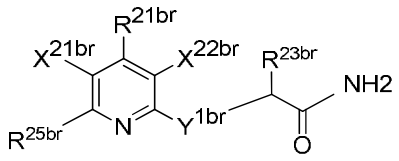
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Ibr), ni $X^{1br}$ ni $X^{2br}$ son hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Ibr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Ibr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (IIbr):




(IIbr)

en donde:

$X^{21br}$ y $X^{22br}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo, y
-SH;

$Y^{1br}$ se selecciona entre: S, NH y $NR^z$;

$R^{21br}$ se selecciona entre:

amino,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,

alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$R^{23br}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$; y

$R^{25br}$ se selecciona entre:

amino,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
-Oarilo,
-Oheteroarilo,
-SH, y

-$SR^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o
$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar
un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-$OR^e$,
arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
$-NO_2$,
$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
$-N(H)R^e$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
$-ONHC(NH)NH_2$,
-Oheterocicloalquilo,
-NHcicloalquilo,
-NHheterocicloalquilo,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-SO_2NH_2$,
-S(O)$_2$fenilo,
$-S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,

morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-C(O)H,

-C(O)$R^{zz}$,

-C(O)arilo,

-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-C(O)heteroarilo,

-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)H,

-CO(O)$R^{zz}$,

-OC(O)arilo,

-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)heteroarilo,

-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

mercapto,

-S$R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)H$,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

$-P(O)(CH_3)_2$,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-NHC(O)H,

-NHC(O)$R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

-C(O)OH,

$-C(O)OR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,

nitro,

ciano,

-$NHC(O)NH_2$,

-$NHC(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,

-$NHC(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –-CN,

mercapto,

-$SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-S(O)H,
-$S(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2H$,
-$S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
oxo,
hidroxi,
amino,
-$NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -$OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –$NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
-$NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente

entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
guanidino,
-C(O)OH,
$-C(O)OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)NHR^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y
–-CN,
$-NHC(O)NR^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6

sustituyentes seleccionados independientemente entre:
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
nitro, y
ciano; y

$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
$R^e$;

a condición de que:

$X^{21br}$ y $X^{22br}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIbr), $R^{23br}$ es arilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$.

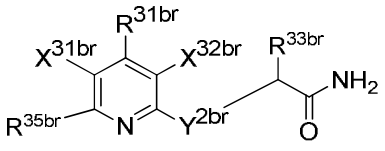
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIbr), ni $X^{21br}$ ni $X^{22br}$ son hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIbr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIbr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (IIIbr):



(IIIbr)

en donde:

$X^{31br}$ y $X^{32br}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
cicloalquilo, y
-SH;

$Y^{2br}$ se selecciona entre: S, NH y $NR^z$;

$R^{31br}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^{e1}$,
$-NHR^{a1}$,
$-NR^{b1}R^{c1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
-SH, y
$-SR^{a1}$;

$R^{33br}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
heterocicloalquilo,

arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$; y

$R^{35br}$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^{a1}$,
-$NR^{b1}R^{c1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^{e1}$,
-SH, y
-$SR^{a1}$;

donde:

cada $R^{a1}$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
arilo,
heteroarilo,
cicloalquilo, y
heterocicloalquilo;

$R^{b1}$ y $R^{c1}$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
-$OR^{e1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$, o
$R^{b1}$ y $R^{c1}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos
unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar
un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^{e1}$,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y —-CN,

—-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

$-N(H)R^{e1}$,

-N(alquilo $C_{1-4})_2$,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-Oheterocicloalquilo,

-NHcicloalquilo,

-NHheterocicloalquilo,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-SO_2NH_2$,

$-S(O)_2$fenilo,

$-S(O)_2CH_3$,

benzoílo,

bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

cada $R^{d1}$ se selecciona independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,
-Oarilo,
-C(O)H,
-C(O)$R^{zz}$,
-C(O)arilo,
-C(O)heteroarilo,
-OC(O)H,
-CO(O)$R^{zz}$,
-OC(O)arilo,
-OC(O)heteroarilo,
mercapto,
-S$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-S(O)H,
-S(O)$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-$S(O)_2$H,
-$S(O)_2R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-P(O)(CH_3)_2$,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-NHC(O)H$,

$-NHC(O)R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-C(O)OH$,

$-C(O)OR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

nitro,

ciano,

$-NHC(O)NH_2$, y

$-NHC(O)NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

cada $R^{e1}$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

mercapto,

$-SR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-S(O)H,

$-S(O)R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^{xx}$,

donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,

oxo, $-OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y

–$NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
$-NR^{x1x}R^{x2x}$,
donde $R^{x1x}$ y $R^{x2x}$ están cada uno independientemente seleccionado entre alquilo $C_{1-4}$ y alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, y –OH,
guanidino,
-C(O)OH,
$-C(O)OR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-C(O)NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{x}$,
donde $R^{x}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{x}$,
donde $R^{x}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-NHC(O)NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,
nitro, y
ciano; y

$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
$R^{e1}$;

a condición de que:
$X^{31br}$ y $X^{32br}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIbr), ni $X^{31br}$ ni $X^{32br}$ son hidrógeno.

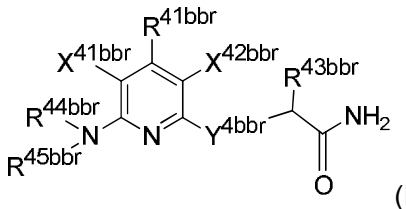
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIbr), $R^{33br}$ es arilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIbr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIbr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (IVbbr) y al uso de compuestos de Fórmula (IVbbr) en los métodos de la invención:




(IVbbr)

en donde:

$X^{41bbr}$ y $X^{42bbr}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, metilo, flúor, cloro,

bromo y yodo;

$Y^{4bbr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$ -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y -CN,

alquiloxi $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y -CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
-CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$;

$R^{43bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-4}$,
fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-P(O)(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $–CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

-$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $–CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$, y

$SO_2NH_2$, o

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo,

que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquil-, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquil-, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, --CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$

sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

arilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,

cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

-CN,

oxo,

-OH,

-$OP(O)(OH)_2$,
-COOH,
-$CONH_2$,
-$NO_2$,
-$NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-5}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquil-, -OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y -CN,
-Ooxetanilo,
-$ONHC(NH)NH_2$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-N(alquilo $C_{1-5}$)$_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
-$SO_2NH_2$,
-$S(O)_2$fenilo,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,

pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$X^{41bbr}$ y $X^{42bbr}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVbbr), ni $R^{44bbr}$ ni $R^{45bbr}$ es hidrógeno.

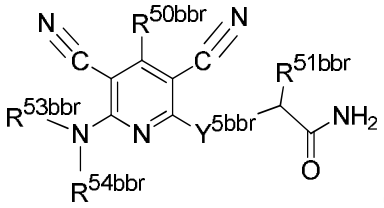
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVbbr), $R^{43br}$ es fenilo.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVbbr), ni $X^{41bbr}$ ni $X^{42bbr}$ son hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Vbbr) y al uso de compuestos de Fórmula (Vbbr) en los métodos de la invención:



(Vbbr)

en donde:

$Y^{5bbr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{50bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$,

arilo,

alquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

heteroarilo,

heteroalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

$R^{51bbr}$ se selecciona entre:

$-CH_3$,
fenilo,
fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)NH_2$,
tienilo,
piperidinilo,
piridina, y
piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,
imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$,

-$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)CH_2CH_3$,
-$NHOC(CH_3)_2NH_2$, -$N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, -$NHCH_2$ciclopropilo,
-NHoxetanilo, -$NCH_2CH_2$*triazol,* piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo,
azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, -$NH_2$,

-$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y -$CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes

seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, y

-OH, o

$R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente

seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, para formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquilo, -N(alquilo $C_{1-5}$)$_2$, -CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,

cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

-CN,

oxo,

-OH,

-OP(O)$(OH)_2$,

-COOH,

$-CONH_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,
metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y -CN,
-Ooxetanilo,
$-ONHC(NH)NH_2$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2$fenilo,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
*ciclobutilamino,*
*ciclobutil-N($CH_3$)-*,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,

hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vbbr), ni $R^{53bbr}$ ni $R^{54bbr}$ es hidrógeno.

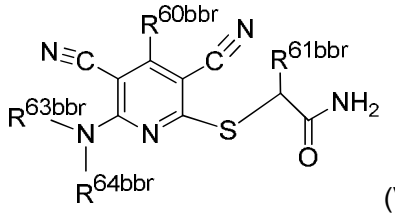
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vbbr), $R^{51bbr}$ es fenilo.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vbbr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIbbr) y al uso de compuestos de Fórmula (VIbbr) en los métodos de la invención:




(VIbbr)

en donde:

$R^{60bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-3}$,
alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
-N(H)alquilo $C_{1-3}$,
-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-3}$,
arilo,
arilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-3}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-3}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-3}$;

$R^{61bbr}$ se selecciona entre:

$-CH_3$,
fenilo,
fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo,
$-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{63bbr}$ y $R^{64bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, $-NHOH$, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$*triazol,* piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, $-OH$ y $-CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:

flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-6}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
-OH, y
alquilo $C_{1-6}$, o
$R^{63bbr}$ y $R^{64bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
$-OP(O)(OH)_2$,
-CN,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquilo, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, -CN, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})(CH_2OCH_3)$ y -NHalquilo $C_{1-4}$ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,
heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

oxo,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,

aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,

metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4})_2$, y -CN,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-Ooxetanilo,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-NHciclopropilo,

-NHoxetanilo,

-N(alquilo $C_{1-4})_2$,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

$-S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

bencilamino,

-propilpirrolidinilo,

-metilciclopropilo,

*ciclobutilamino,*

*ciclobutil-N($CH_3$)-*,

piperidinilo,

imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{63bbr}$ y $R^{64bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

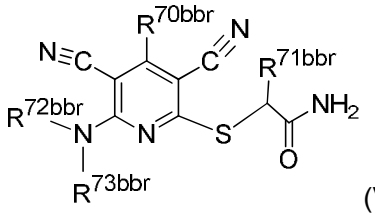
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIbbr), ni $R^{63bbr}$ ni $R^{64bbr}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIbbr), $R^{61bbr}$ es fenilo.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIIbbr) y al uso de compuestos de Fórmula (VIIbbr) en los métodos de la invención:



(VIIbbr)

en donde:

$R^{70bbr}$ se selecciona entre:

etilo,

etilo sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

$-NCH_3$,

$-SCH_3$,

etoxi,

metoxi,

propoxi,

fenilo,

furanilo,

ciclopropilo, y

ciclopropilo sustituido una o dos veces con flúor;

$R^{71bbr}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $–CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$; y

$R^{72bbr}$ y $R^{73bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $–CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72bbr}$ y $R^{73bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

pirrolo[3,4-c]pirazolilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,
piperazinilo,
6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,
2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,
oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,
oxazolilo,
morfolinilo,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,
dihidronaftiridinilo,
diazabicicloheptanilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
oxo,
-OH,
--CN,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-C(O)NH_2$,
$-OCH_2CH_2OH$,

-$OCH_2CH_2NH_2$,
-ONHC(NH)$NH_2$,
-$OC(O)NH_2$,
-Ooxetanilo,
-$CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2OCH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_2OH$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$CH_2C(O)NH_2$,
-$C(O)CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,
-$C(CH_3)_2CH_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
-$C(O)CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,

-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,
-$NHC(O)$(oxetanil)$NH_2$,
-$NHC(O)OC(CH_3)_3$,
-$NHC(CH_3)_2C(O)OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,

$-CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2$fenilo,
$-S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72bbr}$ y $R^{73bbr}$ no son ambos hidrógeno,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

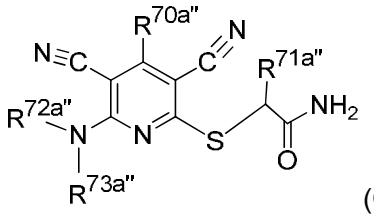
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIbbr), ni $R^{72bbr}$ ni $R^{73bbr}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIbbr), $R^{71bbr}$ es fenilo.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIbbr), los compuestos están en forma de un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Qb) y al uso de compuestos de Fórmula (Qb) en los métodos de la invención:




(Qb)

en donde:

$R^{70a"}$ se selecciona entre:

etilo,

$-OCH_3$,

$-CH_2CF_3$, y

ciclopropilo;

$R^{71a"}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y cloro,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$; y

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $-CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente

seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,
pirrolo[3,4-c]pirazolilo,
piperidinilo,
1,4diazepanilo,
piperazinilo,
6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,
2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,
oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,
oxazolilo,
morfolinilo,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,
dihidronaftiridinilo,
diazabiciclohepta nilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
oxo,
-OH,
$-OP(O)(OH)_2$,
-CN,
$-CH_3$,

-$CH_2OH$,
metoxi,
-$CH_2CH_3$,
-$C(O)CH_3$,
-$C(O)NH_2$,
-$OCH_2CH_2OH$,
-$OCH_2CH_2NH_2$,
-$ONHC(NH)NH_2$,
-$OC(O)NH_2$,
-Ooxetanilo,
-$CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2OCH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_2OH$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$CH_2C(O)NH_2$,
-$C(O)CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,
-$C(CH_3)_2CH_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
-$C(O)CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$isoxazolilo,

-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,
-NHC(O)(oxetanil)$NH_2$,
-$NHC(O)OC(CH_3)_3$,
-$NHC(CH_3)_2C(O)OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,

-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,
-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,

(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb), ni $R^{72a''}$ ni $R^{73a''}$ es hidrógeno.

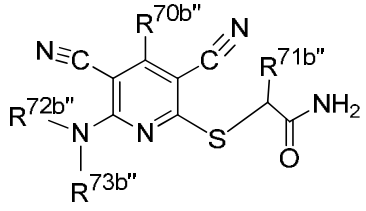
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb), $R^{71a''}$ es fenilo.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Qb1) y al uso de compuestos de Fórmula (Qb1) en los métodos de la invención:




(Qb1)

en donde:

$R^{70b''}$ se selecciona entre:

etilo,
$-OCH_3$,
$-CH_2CF_3$, y
ciclopropilo;

$R^{71b''}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y cloro,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$; y

$R^{72b''}$ y $R^{73b''}$ se seleccionan independientemente entre:

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, $-NHOH$, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, $-OH$ y $–CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72b''}$ y $R^{73b''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

pirrolo[3,4-c]pirazolilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,

oxazolilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,

hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,

dihidronaftiridinilo,

diazabiciclohéptanilo,

1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

oxo,

-OH,

--CN,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-C(O)NH_2$,
$-OCH_2CH_2OH$,
$-OCH_2CH_2NH_2$,
$-ONHC(NH)NH_2$,
$-OC(O)NH_2$,
-Ooxetanilo,
$-CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_2OH$,
$-CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2OCH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_3$,
$-CH_2CH(OH)CH_2OH$,
$-CH_2C(O)OCH_3$,
$-CH_2C(O)NH_2$,
$-C(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,
$-C(CH_3)_2CH_2OH$,
$-CH_2C(CH_3)_2OH$,
$-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
$-C(O)CH_2OH$,
$-CH_2$isotiazolilo,
$-CH_2$tiazolilo,
$-CH_2$pirazolilo,
$-CH_2$imidazolilo,
$-CH_2$piridinilo,
$-CH_2$oxazolilo,

-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,
-$NHC(O)$(oxetanil)$NH_2$,
-$NHC(O)OC(CH_3)_3$,
-$NHC(CH_3)_2C(O)OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,

-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,
-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,

piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:
$R^{72b''}$ y $R^{73b''}$ no son ambos alquilo sin sustituir;

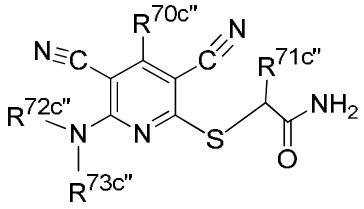
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb1), $R^{71b''}$ es fenilo.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb1), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb1), los compuestos están en forma de un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Qb2) y al uso de compuestos de Fórmula (Qb2) en los métodos de la invención:



(Qb2)

en donde:

$R^{70c''}$ se selecciona entre:

etilo,
$-OCH_3$,
$-CH_2CF_3$, y
ciclopropilo;

$R^{71c''}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y cloro,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$; y

$R^{72c''}$ y $R^{73c''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,
pirrolo[3,4-c]pirazolilo,
piperidinilo,
1,4diazepanilo,
piperazinilo,
6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,
2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,
oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,
oxazolilo,
morfolinilo,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,
dihidronaftiridinilo,
diazabiciclohéptanilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

oxo,

-OH,

--CN,

$-CH_3$,

$-CH_2OH$,

metoxi,

$-CH_2CH_3$,

$-C(O)CH_3$,

$-C(O)NH_2$,

$-OCH_2CH_2OH$,

$-OCH_2CH_2NH_2$,

$-ONHC(NH)NH_2$,

$-OC(O)NH_2$,

-Ooxetanilo,

$-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2OCH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_2OH$,

$-CH_2C(O)OCH_3$,

$-CH_2C(O)NH_2$,

$-C(O)CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,

$-C(CH_3)_2CH_2OH$,

$-CH_2C(CH_3)_2OH$,

$-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

$-C(O)CH_2OH$,

-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,

-NHC(O)(oxetanil)$NH_2$,
-NHC(O)OC$(CH_3)_3$,
-NHC$(CH_3)_2$C(O)$OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,
-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N$(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,

difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb2), $R^{71c"}$ es fenilo.

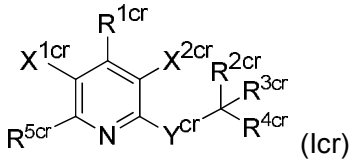
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb2), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qb2), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

No amida primaria:

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (Icr) y al uso de compuestos de Fórmula (Icr) en los métodos de la invención:



(Icr)

en donde:

$X^{1cr}$ y $X^{2cr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterociclo,
heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$Y^{cr}$ se selecciona entre: S, NH, $NR^z$, O, S(O) y $S(O)_2$;

$R^{1cr}$ se selecciona entre:

amino,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterociclo,
heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$R^{2cr}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, -OH, -COOH;

$R^{3cr}$ se selecciona entre:

arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{4cr}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, -OH, -COOH;

$R^{5cr}$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^a$,
-$NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^e$,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
-$SR^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o
$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-$OR^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
-$NO_2$,
-$NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-5}$,
-N(H)$R^e$,
-N(alquilo $C_{1-5}$)$_2$,
-$NR^eR^e$,
-N($R^e$)alquilo $C_{1-5}$,
-ONHC(NH)$NH_2$,
-Oheterocicloalquilo,
-NHcicloalquilo,
-N(alquil $C_{1-5}$)cicloalquilo,
-NHheterocicloalquilo,
-N(alquil $C_{1-5}$)heterocicloalquilo,
-$S(O)_2$alquilo $C_{1-4}$,
-$SO_2NH_2$
-$S(O)_2$fenilo,
benzoílo,
2-metilciclopropilo,
imidazolilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
(metilciclopropilmetil)amino,
(fluorofenilmetil)amino,
(metiloxetanilmetil)amino, y
(metilciclobutilmetil)amino;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, flúor, oxo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, -NHalquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y –-CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$OR^e$,

-C(O)H,
-C(O)$R^{zz}$,
-C(O)arilo,
-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-C(O)heteroarilo,
-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)H,
-CO(O)$R^{zz}$,
-OC(O)arilo,
-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)heteroarilo,
-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
mercapto,
-$SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-S(O)H,
-S(O)$R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2H$,
-$S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$OS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

$-P(O)(CH_3)_2$,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NHC(O)H$,

$-NHC(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

-C(O)OH,
-C(O)$OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
oxo,
hidroxi,
amino,
-$NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$ y -CN, alcoxi $C_{1-6}$, y alcoxi $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
$-NH_2$, y –CN

-$NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -$S(O)_2$alquilo $C_{1-6}$,
-$S(O)_2$alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$,
y -CN, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y -CN,
ácido borónico,
nitro,
ciano,
-$NHC(O)NH_2$,
-$NHC(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-NHC(O)$NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-OC(O)alquilo $C_{1-6}$,

-OC(O)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-ONHC(NH)NH_2$,

$-OP(O)(OH)_2$,

mercapto,

$-SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-S(O)H,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2H$,
$-S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
oxo,
hidroxi,
amino,
$-NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con alcoxi $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, triazolilo,
ciclopropilo, oxo, $-OR^{xy}$, -COOH, –CN y $-NR^{xy}R^{xz}$,
donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, arilo, alquil $C_{1-5}$heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, $-OR^{xy}$,
-COOH, –CN y $-NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ son seleccionados independientemente entre: hidrógeno, arilo,
alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
triazolilo, ciclopropilo, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
$-NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,

alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN, guanidino, -C(O)OH, $-C(O)OR^x$, donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^x$, donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi $C_{1-4}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, heteroarilo, $-NH_2$, y –-CN, $-C(O)NR^{x1}R^{x2}$, donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, o $R^{x1}$ y $R^{x2}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados

independientemente entre flúor, oxo, -OH, HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre flúor, cloro, bromo, yodo,

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$,

y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, -NHC(O)alquilo $C_{1-4}$, y -CN,

-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$alquilo $C_{1-6}$, y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

-Oheteroarilo,

-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre oxo, -OH,
$-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-$OC(O)NH_2$,
-NHC(O)$R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y -CN
-NHC(O)NH$R^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -COOH, $-NH_2$, y
–-CN,
-NHC(O)N$R^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)C(O)NH_2$,
$-NO_2$, y
-CN; y

$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$; y

$R^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
$R^e$;

a condición de que:
$X^{1cr}$ y $X^{2cr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

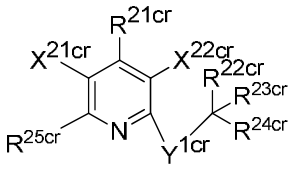
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Icr), ni $X^{1cr}$ ni $X^{2cr}$ son hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Icr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Icr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (IIcr):




(IIcr)

en donde:

$X^{21cr}$ y $X^{22cr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
heterociclo, y
-SH;

$Y^{1cr}$ se selecciona entre: S, NH y $NR^z$;

$R^{21cr}$ se selecciona entre:

amino,
ciano,
flúor,

cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterociclo,
heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$R^{22cr}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro y bromo;

$R^{23cr}$ se selecciona entre:

arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{24cr}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro y bromo;

$R^{25cr}$ se selecciona entre:

amino,
-NHR$^a$,
-NR$^b$R$^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-OR$^e$,
-Oarilo,
-Oheteroarilo,
-SH, y
-SR$^a$;

donde:

cada R$^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
R$^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$;

R$^b$ y R$^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
R$^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$, o
R$^b$ y R$^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

$-OR^e$,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

$-N(H)R^e$,

-N(alquilo $C_{1-4})_2$,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-Oheterocicloalquilo,

-NHcicloalquilo,

-NHheterocicloalquilo,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2$fenilo,

$-S(O)_2CH_3$,

benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, flúor, oxo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-C(O)H,
$-C(O)R^{zz}$,

-C(O)arilo,
-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-C(O)heteroarilo,
-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)H,
-$CO(O)R^{zz}$,
-OC(O)arilo,
-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
-OC(O)heteroarilo,
-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,
mercapto,
-$SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-S(O)H,
-$S(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2H$,
-$S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$OS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
$-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con
de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHC(O)H$,
$-NHC(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con
de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con
de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
$-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)OH$,
$-C(O)OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,

$-NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-S(O)_2$alquilo $C_{1-6}$,

$-S(O)_2$alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y

–-CN, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y –-CN,

ácido borónico,

nitro,

ciano,

$-NHC(O)NH_2$,

$-NHC(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

$-NHC(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

-$NH_2$, y –-CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$,

-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

mercapto,

-$SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

-S(O)H,

-$S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

-$S(O)_2H$,

-$S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –-CN,

oxo,

hidroxi,

amino,
-NHR$^{xx}$,
donde R$^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$, y alquilo C$_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OR$^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo C$_{1-5}$, -Oalquilo C$_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –NR$^{xy}$R$^{xz}$, donde R$^{xy}$ y R$^{xz}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, arilo, alquilo C$_{1-5}$ y alquilo C$_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo C$_{1-5}$, -Oalquilo C$_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
-NR$^{x1}$R$^{x2}$,
donde R$^{x1}$ y R$^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$ y alquilo C$_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH$_2$, y –-CN,
guanidino,
-C(O)OH,
-C(O)OR$^x$,
donde R$^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$ y alquilo C$_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, -NH$_2$, y –-CN,
-C(O)NH$_2$,
-C(O)NHR$^x$,
donde R$^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$ y alquilo C$_{1-6}$

sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-NHS(O)_2H$,

-$NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-$COOH$, -$NH_2$, y –-CN,
-$NHC(O)NHR^{xp}$,
donde $R^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -$COOH$, -$NH_2$, y
–-CN,
-$NHC(O)NR^{x3}R^{x4}$,
donde $R^{x3}$ y $R^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
-$COOH$, -$NH_2$, y –-CN,
nitro, y
ciano;

$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
$R^e$;

a condición de que:
$X^{21cr}$ y $X^{22cr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

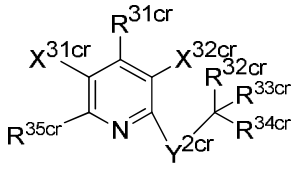
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIcr), ni $X^{21cr}$ ni $X^{22cr}$ son hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIcr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIcr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Se incluyen en los compuestos de la invención y se usan en los métodos de la invención, compuestos de Fórmula (IIIcr):




(IIIcr)

en donde:

$X^{31cr}$ y $X^{32cr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
ciano,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
cicloalquilo, y
-SH;

$Y^{2cr}$ se selecciona entre: S, NH y $NR^z$;

$R^{31cr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^{e1}$,
$-NHR^{a1}$,

-$NR^{b1}R^{c1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
-SH, y
-$SR^{a1}$;

$R^{32cr}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-3}$ y
alquilo $C_{1-3}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor;

$R^{33cr}$ se selecciona entre:

arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{34cr}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-3}$ y
alquilo $C_{1-3}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor;

$R^{35cr}$ se selecciona entre:

amino,
-$NHR^{a1}$,
-$NR^{b1}R^{c1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-$OR^{e1}$,
-SH, y
-$SR^{a1}$;

donde:

cada $R^{a1}$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
arilo,
heteroarilo,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{b1}$ y $R^{c1}$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
-$OR^{e1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$, o
$R^{b1}$ y $R^{c1}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar
un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y —-CN,

—-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

$-N(H)R^{e1}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-Oheterocicloalquilo,

-NHcicloalquilo,

-NHheterocicloalquilo,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2$fenilo,

$-S(O)_2CH_3$,

benzoílo,

bencilamino,

3-pirrolidinilpropilo,

2-ciclopropilmetilo,

ciclobutilamino,

ciclobutil-N($CH_3$)-,

piperidinilo,

imidazolilo,

morfolinilo,

morfolinilmetilo,

metilpiperazinilmetilo,

metilpiperazinilo,

pirrolidinilo,

pirrolidinilmetilo,

metoxipiridinilmetilamino,

metilpirrolidinilo,

difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

cada $R^{d1}$ se selecciona independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{x}$,
donde $R^{x}$ se selecciona entre: flúor, oxo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor y $-NH_2$,

-Oarilo,

-C(O)H,

$-C(O)R^{zz}$,

-C(O)arilo,

-C(O)heteroarilo,

-OC(O)H,

$-CO(O)R^{zz}$,

-OC(O)arilo,

-OC(O)heteroarilo,

mercapto,

$-SR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-S(O)H,

$-S(O)R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-OS(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

$-NHS(O)_2H$,

$-NHS(O)_2R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido

de 1 a 6 veces con flúor,
-NHC(O)H,
-NHC(O)$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-C(O)$NH_2$,
-C(O)NH$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-C(O)OH,
-C(O)O$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
oxo,
hidroxi,
amino,
-N$R^{x1a}R^{x2a}$,
donde cada uno de $R^{x1a}$ y $R^{x2a}$ se selecciona independientemente entre
-$S(O)_2$alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$,
-NH$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
nitro,
ciano,
ácido borónico,
-NHC(O)$NH_2$, y
-NHC(O)NH$R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor;

cada $R^{e1}$ se selecciona independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,

alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
mercapto,
$-SR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
-S(O)H,
$-S(O)R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-S(O)_2H$,
$-S(O)_2R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
oxo,
hidroxi,
amino,
$-NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, $-OR^{xy}$, -COOH, –-CN, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y
$–NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6

veces con flúor y –COOH,

-$NR^{x1x}R^{x2x}$,

donde $R^{x1x}$ y $R^{x2x}$ son cada uno independientemente seleccionado entre alquilo $C_{1-4}$ y alquilo $C_{1-4}$ sustituido

con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, y –OH,

guanidino,

-C(O)OH,

-$C(O)OR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-$C(O)NHR^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

-Oheteroarilo,

-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{xa}$,

donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$

sustituido de 1 a 6 veces con flúor,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –-CN,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido de 1 a 6 veces con flúor,
$-NHC(O)NHR^{xa}$,
donde $R^{xa}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo,
nitro, y
ciano;

$R^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^{e1}$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{d1}$;

$R^{zz}$ se selecciona entre

alquilo $C_{1-6}$ y

$R^{e1}$;

a condición de que:

$X^{31cr}$ y $X^{32cr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

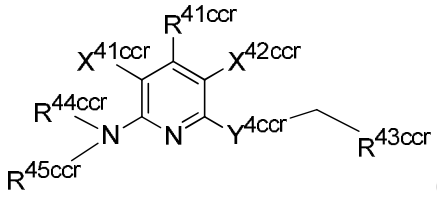
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIcr), ni $X^{31cr}$ ni $X^{32cr}$ son hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIcr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IIIcr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (IVccr) y al uso de compuestos de Fórmula (IVccr) en los métodos de la invención:




(IVccr)

en donde:

$X^{41ccr}$ y $X^{42ccr}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, metilo, flúor, cloro, bromo y

yodo;

$Y^{4ccr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41ccr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$

-N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y –-CN,

alquiloxi $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

-$NO_2$, y

-$NH_2$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$;

$R^{43ccr}$ se selecciona entre:

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

-OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $–N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, $-S(O)_2$alquilo $C_{1-4}$, --CN, $-OR^{49}$ y $–NR^{46}R^{47}$, donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, pirazol, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,

-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

–-CN,

oxo,

-OH,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo independientemente sustituido una o dos veces con un sustituyente seleccionado entre: flúor y oxo,

$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,

$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,

$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,

$-OS(O)_2CH_3$,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$-NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, $-NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

ácido borónico,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, --CN, $-OR^{49}$ y $-NR^{46}R^{47}$, donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH, alcoxi $C_{1-4}$, –-CN, oxo, -OH, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-NO_2$, y $-NH_2$; y

$R^{44ccr}$ y $R^{45ccr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo,

oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente
sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, -$NH_2$,
-$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y –$CH_2NH_2$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente
seleccionados entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,
arilo,
alcoxi $C_{1-4}$,
alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
–-CN,
oxo,
-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$, y

$SO_2NH_2$, o

$R^{44ccr}$ y $R^{45ccr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquil-, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquil-, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, --CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$

sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente

seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

arilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,

cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y —-CN,

-CN,

oxo,

-OH,

$-OP(O)(OH)_2$,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-5}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,

aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,

metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4})_2$, y -CN,

-Ooxetanilo,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-NHciclopropilo,

-NHoxetanilo,

-N(alquilo $C_{1-5})_2$,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

$-SO_2NH_2$,

$-S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

bencilamino,

-propilpirrolidinilo,

-metilciclopropilo,

ciclobutilamino,

ciclobutil-$N(CH_3)$-,

piperidinilo,

imidazolilo,

morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{44ccr}$ y $R^{45ccr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVccr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVccr), los compuestos están en forma de

un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVccr), ni $R^{44ccr}$ ni $R^{45ccr}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (IVccr), $R^{43ccr}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo independientemente sustituido una o dos veces con

un sustituyente seleccionado entre: flúor y oxo,

$-OS(O)_2CH_3$,

$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,

alquilo $C_{1-6}$,

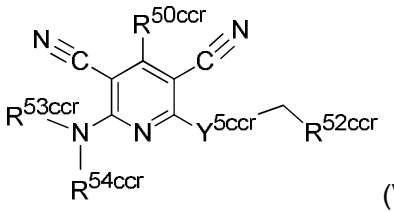
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, $-S(O)_2$alquilo $C_{1-4}$, --CN, $-OR^{49}$ y $-NR^{46}R^{47}$, donde $R^{46}$ y $R^{47}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{48}R^{49}$, donde $R^{48}$ y $R^{49}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Vccr) y al uso de compuestos de Fórmula (Vccr) en los métodos de la invención:



(Vccr)

en donde:

$Y^{5ccr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{50ccr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$,

arilo,

arilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

$R^{52ccr}$ se selecciona entre:

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, alcoxi $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{59}$ y $-NR^{56}R^{57}$, donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

oxo,

--CN,

tetrahidroisotiazolilo,

tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,

$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$,

$–NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, $-NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH, y

-OH;

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, --CN, -$OR^{59}$ y –$NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
oxo,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHCH_3$,
-OH; y

$R^{53ccr}$ y $R^{54ccr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,
imidazolilo, -$CH_2CH_2$pirrolidinilo, -$OC(O)NH_2$, -$OCH_2CH_2NH_2$, -$ONHC(NH_2)NH_2$, -$NHCH_2C(CH_3)_3$, -$NOCH_3$, -NHOH, -$NHCH_2CH_2F$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_2CH_3)_2$, -$NCH(CH_2OH)_2$, -$N(CH_2CH_2OH)_2$, -$NHCH_2CH_2OH$, -$NHCH_2CH_2NH_2$, -$N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, -$NHCH_2CH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -$NHC(O)C(O)NH_2$,

-$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$,
-$N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, -$NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, -$NH_2$,
-$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)CH_2CH_3$,
-$NHOC(CH_3)_2NH_2$, -$N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, -$NHCH_2$ciclopropilo,
-NHoxetanilo, -$NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, -$NH_2$,

-$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y –$CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, y

-OH, o

$R^{53ccr}$ y $R^{54ccr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquilo, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, --CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$, -alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

–-CN,

oxo,

-OH,

-$OP(O)(OH)_2$,

-COOH,

-$CONH_2$,

-$NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,
metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,
-Ooxetanilo,
$-ONHC(NH)NH_2$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2$fenilo,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinlilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,

hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{53ccr}$ y $R^{54ccr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vccr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vccr), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

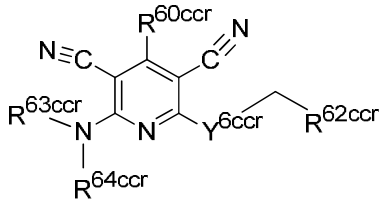
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vccr), ni $R^{53ccr}$ ni $R^{54ccr}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Vccr), $R^{52ccr}$ es arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
tetrahidrotiazolilo,
tetrahidrotiazolilo sustituido dos veces con oxo,
tetrahidrotiazinilo,
tetrahidrotiazinilo sustituido dos veces con oxo,
$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -$S(O)_2CH_3$, --CN, -$OR^{59}$ y –$NR^{56}R^{57}$,
donde $R^{56}$ y $R^{57}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{58}R^{59}$, donde $R^{58}$ y $R^{59}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIccr) y al uso de compuestos de Fórmula (VIccr) en los métodos de la invención:



(VIccr)

en donde:

$Y^{6ccr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{60ccr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-3}$,
alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-3}$,

-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-3}$,

arilo,

arilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$;

$R^{62ccr}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, --CN, oxo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

-OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{69}$ y $-NR^{66}R^{67}$,

donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

tetrahidroisotiazolilo,

tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,

$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHCH_3$, y

–$NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -$NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -$S(O)_2CH_3$, --CN, -$OR^{69}$ y –$NR^{66}R^{67}$, donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, -$S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y –$NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

$-S(O)_2NH_2$, y

$-S(O)_2NHCH_3$; y

$R^{63ccr}$ y $R^{64ccr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $–CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-6}$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-6}$, o

$R^{63ccr}$ y $R^{64ccr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo,

para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

$-OP(O)(OH)_2$,

--CN,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquilo, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, --CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$

sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –-CN,

oxo,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y –-CN,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-Ooxetanilo,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-NHciclopropilo,

-NHoxetanilo,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

$-S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

bencilamino,

-propilpirrolidinilo,

-metilciclopropilo,

ciclobutilamino,

ciclobutil-$N(CH_3)$-,

piperidinilo,

imidazolilo,

morfolinilo,

morfolinilmetilo,

metilpiperazinilmetilo,

metilpiperazinilo,

pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{63ccr}$ y $R^{64ccr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIccr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIccr), los compuestos están en forma de

un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

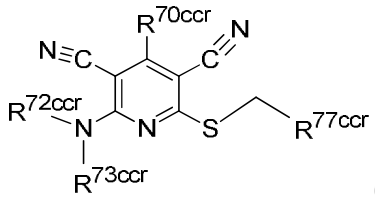
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIccr), ni $R^{63ccr}$ ni $R^{64ccr}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIccr), $R^{62ccr}$ es fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,

tetrahidroisotiazolilo,
tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,
$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{69}$ y $-NR^{66}R^{67}$,
donde $R^{66}$ y $R^{67}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$,
-Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{68}R^{69}$, donde $R^{68}$ y $R^{69}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (VIIccr) y al uso de compuestos de Fórmula (VIIccr) en los métodos de la invención:



(VIIccr)

en donde:

$R^{70ccr}$ se selecciona entre:

etilo,

etilo sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

$-NCH_3$,

$-SCH_3$,

etoxi,

metoxi,

fenilo,

furanilo,

ciclopropilo,

ciclopropilo sustituido una o dos veces con flúor;

$R^{77ccr}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

--CN,

oxo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

$-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{79a}$ y $–NR^{76a}R^{77a}$,
donde $R^{76a}$ y $R^{77a}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{78a}R^{79a}$, donde $R^{78a}$ y $R^{79a}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
tetrahidroisotiazolilo,
tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,
$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHCH_3$, y
$–NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,

-OH, -$NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

dihidropiridinilo,

oxo-dihidropiridinilo,

tetrahidroisoquinolinilo,

tetrahidroisoquinolinilo sustituido con $–C(O)CH_3$,

tiazolilo, y

tiazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre: $-C(O)CH_3$ y $-NHC(O)CH_3$;

$R^{72ccr}$ y $R^{73ccr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

-$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $–CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72ccr}$ y $R^{73ccr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo,

para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

pirrolo[3,4-c]pirazolilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,

oxazolilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,

hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,

dihidronaftiridinilo,

diazabiciclohéptanilo,

1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

oxo,

-OH,

$-OP(O)(OH)_2$,

-CN,

$-CH_3$,

$-CH_2OH$,

metoxi,

$-CH_2CH_3$,

$-C(O)CH_3$,

$-C(O)NH_2$,

$-OCH_2CH_2OH$,

$-OCH_2CH_2NH_2$,

$-ONHC(NH)NH_2$,

$-OC(O)NH_2$,

-Ooxetanilo,

$-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2OCH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_2OH$,

$-CH_2C(O)OCH_3$,

$-CH_2C(O)NH_2$,

$-C(O)CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,

$-C(CH_3)_2CH_2OH$,

$-CH_2C(CH_3)_2OH$,

$-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

-C(O)$CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,

-NHC(O)C($CH_3$)$_3$,
-NHC(O)C($CH_3$)$_2$$NH_2$,
-NHC(O)$CH_2$OH,
-NHC(O)CH($CH_2$OH)$NH_2$,
-NHC(O)(oxetanil)$NH_2$,
-NHC(O)OC($CH_3$)$_3$,
-NHC($CH_3$)$_2$C(O)$OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,
-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,

pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72ccr}$ y $R^{73ccr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIccr), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIccr), los compuestos están en forma de

un profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIccr), ni $R^{72ccr}$ ni $R^{73ccr}$ es hidrógeno.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (VIIccr), $R^{77ccr}$ es fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
--CN,
oxo,
alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $–N(CH_3)_2$,

tetrahidroisotiazolilo,

tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,

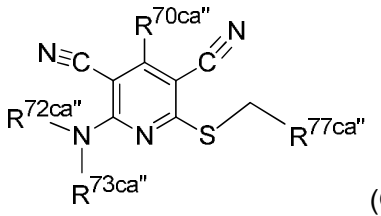
$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,

$-OS(O)_2CH_3$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{79a}$ y $–NR^{76a}R^{77a}$, donde $R^{76a}$ y $R^{77a}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{78a}R^{79a}$, donde $R^{78a}$ y $R^{79a}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Qc) y al uso de compuestos de Fórmula (Qc) en los métodos de la invención:



(Qc)

en donde:

$R^{70ca''}$ se selecciona entre:

etilo,

$-OCH_3$,

$-CH_2CF_3$, y

ciclopropilo;

$R^{77ca''}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-CN,

oxo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

-OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, -CN, $-OR^{79a'}$ y $-NR^{76a'}R^{77a'}$,

donde $R^{76a'}$ y $R^{77a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de

1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{78a'}R^{79a'}$, donde $R^{78a'}$ y $R^{79a'}$ se seleccionan independientemente
entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

tetrahidroisotiazolilo,
tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,
$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHCH_3$, y
$–NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ se seleccionan independientemente
entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, $-NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH, y

$R^{72ca''}$ y $R^{73ca''}$ se seleccionan independientemente entre:
hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $–CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales

seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo

seleccionados entre:

pirrolidinilo,

pirrolo[3,4-c]pirazolilo,

piperidinilo,
1,4diazepanilo,
piperazinilo,
6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,
2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,
oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,
oxazolilo,
morfolinilo,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,
dihidronaftiridinilo,
diazabiciclohepta nilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,
todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
oxo,
-OH,
$-OP(O)(OH)_2$,
-CN,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,
$-CH_2CH_3$,
$-C(O)CH_3$,

-$C(O)NH_2$,
-$OCH_2CH_2OH$,
-$OCH_2CH_2NH_2$,
-$ONHC(NH)NH_2$,
-$OC(O)NH_2$,
-Ooxetanilo,
-$CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2OCH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_2OH$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$CH_2C(O)NH_2$,
-$C(O)CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,
-$C(CH_3)_2CH_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
-$C(O)CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,

-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,
-NHC(O)(oxetanil)$NH_2$,
-$NHC(O)OC(CH_3)_3$,
-$NHC(CH_3)_2C(O)OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,

$-CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
$-CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
$-CH_2NHC(O)CH_2OH$,
$-CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCH_3$,
$-CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2$fenilo,
$-S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,

(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

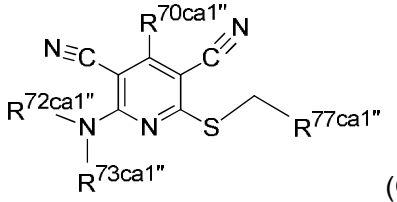
Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc), ni $R^{72a''}$ ni $R^{73a''}$ es hidrógeno.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Qc1) y al uso de compuestos de Fórmula (Qc1) en los métodos de la invención:




(Qc1)

en donde:

$R^{70ca1''}$ se selecciona entre:

etilo,
$-OCH_3$,
$-CH_2CF_3$, y
ciclopropilo;

$R^{77ca1''}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

--CN,

oxo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo,

-OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{79a'}$ y $-NR^{76a'}R^{77a'}$,

donde $R^{76a'}$ y $R^{77a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente

entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $-NR^{78a'}R^{79a'}$, donde $R^{78a'}$ y $R^{79a'}$ se seleccionan independientemente

entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,

tetrahidroisotiazolilo,

tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo,

tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,

$-OS(O)_2CH_3$,
$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,
$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHCH_3$, y

$-NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, $-NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH, y

$R^{72ca1''}$ y $R^{73ca1''}$ se seleccionan independientemente entre:

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo,

azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $–CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72ca1''}$ y $R^{73ca1''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

pirrolo[3,4-c]pirazolilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,

oxazolilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,

hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,

dihidronaftiridinilo,

diazabicicloheptanilo,

1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

oxo,

-OH,

--CN,

$-CH_3$,

$-CH_2OH$,

metoxi,

$-CH_2CH_3$,

$-C(O)CH_3$,

$-C(O)NH_2$,

$-OCH_2CH_2OH$,

$-OCH_2CH_2NH_2$,

$-ONHC(NH)NH_2$,

$-OC(O)NH_2$,

-Ooxetanilo,

$-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2OCH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_3$,

$-CH_2CH(OH)CH_2OH$,

$-CH_2C(O)OCH_3$,

$-CH_2C(O)NH_2$,

$-C(O)CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,

-$C(CH_3)_2CH_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
-$C(O)CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,

-NHC(O)CH($CH_3$)$NH_2$,
-NHC(O)OCH($CH_3$)$NH_2$,
-NHC(O)CH($CH_3$)$_2$,
-NHC(O)C($CH_3$)$_3$,
-NHC(O)C($CH_3$)$_2NH_2$,
-NHC(O)$CH_2OH$,
-NHC(O)CH($CH_2OH$)$NH_2$,
-NHC(O)(oxetanil)$NH_2$,
-NHC(O)OC($CH_3$)$_3$,
-NHC($CH_3$)$_2$C(O)$OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,
-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,

morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72ca1''}$ y $R^{73ca1''}$ no son ambos alquilo sin sustituir;

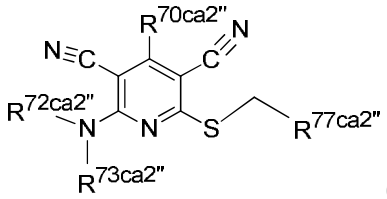
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc1), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc1), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (Qc2) y al uso de compuestos de Fórmula (Qc2) en los métodos de la invención:



(Qc2)

en donde:

$R^{70ca2''}$ se selecciona entre:

etilo,

$-OCH_3$,

$-CH_2CF_3$, y

ciclopropilo;

$R^{77ca2''}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

--CN,

oxo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, $-S(O)_2CH_3$, --CN, $-OR^{79a'}$ y $-NR^{76a'}R^{77a'}$, donde $R^{76a'}$ y $R^{77a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de

1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
entre: flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor, –COOH y $–NR^{78a'}R^{79a'}$, donde $R^{78a'}$ y $R^{79a'}$ se seleccionan independientemente
entre: hidrógeno, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
tetrahidroisotiazolilo,
tetrahidroisotiazolilo sustituido dos veces con oxo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo,
tetrahidro-1,2-tiazinilo sustituido dos veces con oxo,
$-N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
$-N(CH_3)S(O)_2CFH_2$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_2H$,
$-N(CH_3)S(O)_2CF_3$,
$-OS(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2NH_2$,
$-S(O)_2NHCH_3$, y
$–NR^{80a'}R^{81a'}$ donde $R^{80a'}$ y $R^{81a'}$ son independientemente seleccionados entre: hidrógeno, $-S(O)_2CH_3$, fenilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo,
-OH, $-NH_2$, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH, y

$R^{72ca2''}$ y $R^{73ca2''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales,

para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,
pirrolo[3,4-c]pirazolilo,
piperidinilo,
1,4diazepanilo,
piperazinilo,
6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,
2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,
2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,
octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,
oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,
oxazolilo,
morfolinilo,
1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,
1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,
2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,
azetidinilo,
hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,
dihidronaftiridinilo,
diazabiciclohe ptanilo,
1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y
5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
oxo,
-OH,
--CN,
$-CH_3$,
$-CH_2OH$,
metoxi,

-$CH_2CH_3$,
-C(O)$CH_3$,
-C(O)$NH_2$,
-$OCH_2CH_2OH$,
-$OCH_2CH_2NH_2$,
-ONHC(NH)$NH_2$,
-$OC(O)NH_2$,
-Ooxetanilo,
-$CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2OCH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_2OH$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$CH_2C(O)NH_2$,
-C(O)$CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,
-$C(CH_3)_2CH_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
-$C(O)CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,
-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,

-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,
-$NHC(O)$(oxetanil)$NH_2$,
-$NHC(O)OC(CH_3)_3$,
-$NHC(CH_3)_2C(O)OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2CH_2NH_2$,
$-CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
$-CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
$-CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
$-CH_2NHC(O)CH_2OH$,
$-CH_2N(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCH_3$,
$-CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2$fenilo,
$-S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
3-pirrolidinilpropilo,
2-ciclopropilmetilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
metoxipiridinilmetilamino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
metilciclopropilmetilamino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,

oxazolidinilo,
metiloxetanmetilamino,
metilciclobutilmetilamino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc2), los compuestos están en forma de un profármaco de fosfato.

Adecuadamente, en los compuestos de Fórmula (Qc2), los compuestos están en forma de un

profármaco de $–C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

En una realización, $X^{51a}$ se selecciona entre: --CN, flúor y cloro. En una realización, $X^{52a}$ se selecciona entre: --CN, flúor y cloro. En una realización, $X^{51a}$ es --CN. En una realización, $X^{52a}$ es --CN.

En una realización, $Y^{5a}$ se selecciona entre: S y NH. En una realización, $Y^{5a}$ es S. En una realización, $Y^{5bbr}$ es S.

En una realización, $R^{50a}$ se selecciona entre: alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro, y cicloalquilo. En una realización, $R^{50a}$ se selecciona entre etilo, ciclopropilo y 2,2,2,trifluoroetilo. En una realización, $R^{50a}$ es etilo.

En una realización, $R^{50bbr}$ se selecciona entre: alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro, y cicloalquilo. En una realización, $R^{50bbr}$ se selecciona entre etilo, ciclopropilo y 2,2,2,trifluoroetilo. En una realización, $R^{50bbr}$ es etilo.

En una realización, $R^{50aar}$ se selecciona entre: fenilo, furanilo, alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro, y cicloalquilo. En una realización, $R^{50aar}$ se selecciona entre fenilo, furanilo, etilo, ciclopropilo y 2,2,2,trifluoroetilo. En una realización, $R^{50aar}$ es etilo. En una realización, $R^{50aar}$ es fenilo. En una realización, $R^{50aar}$ es furanilo.

En una realización, $R^{51a}$ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, arilo, clorofenilo y heteroarilo. En una realización, $R^{51a}$ se selecciona entre: hidrógeno, metilo, fenilo, clorofenilo y piridina. En una realización, $R^{51a}$ es fenilo. En una realización, $R^{51a}$ es hidrógeno.

En una realización, $R^{51bbr}$ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, arilo, clorofenilo y heteroarilo. En una realización, $R^{51bbr}$ se selecciona entre: hidrógeno, metilo, fenilo, clorofenilo, piperidinilo y piridinilo. En una realización, $R^{51bbr}$ es fenilo. En una realización, $R^{51bbr}$ es piridinilo.

En una realización, $R^{52a}$ se selecciona entre: $-C(O)NH_2$ y –fenil$CH_2NHC(O)CH_3$. En una realización, $R^{52a}$ es $-C(O)NH_2$. En una realización, $R^{52a}$ es –fenil$CH_2NHC(O)CH_3$.

En una realización, $R^{53a}$ y $R^{54a}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, metilo, morfolinetilo, metoxietilo, oxaazaespiro[3,4]octano, 5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano, aminoetilo, amino-2-oxoetilo e hidroxietilo.

En una realización, $R^{53a}$ y $R^{54a}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar: pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, 1,4-diazepanilo, metil-1,4-diazepanilo, metoxietil-1,4-diazepanilo, hidroxipropil-1,4-diazepanilo, metil-1,4-diazepanocetato, (metil)oxo-1,4-diazepanilo, (metil)oxopiperazinilo, propilpiperazinilo, aminopirrolidinilo, oxo-1,4-diazepanilo, piperidinilpiperazinilo, hidroximetilpiperazinilo, oxopiperazinilo, morfolinpiperidinilo, hidroxietil-1,4-diazepanilo, dimetilaminopropilpiperazinilo, pirrolidinpiperidinilo, piperidinpiperidinilo, pirrolidinpropil-1,4-diazepanilo, metilpiperazinilo, dimetilaminopiperidinilo, dimetilpiperazinilo, dimetilmorfolinilo, (aminometil)hidroxipiperidinilo, aminopiperidinilo, metilaminopiperidinilo, piperazinilo, aminoetilpiperazinilo, etilpiperazinilo, morfolinmetilpiperidinilo, aminopropilpiperazinilo, metilpiperazinmetilpiperidinilo, pirrolidinmetilpiperidinilo, metilpiperazinpiperidinilo, etil-1,4diazepanilo, imidazolidinpiperidinilo, oxoimidazolidinpiperidinilo, propil-1,4-diazepanilo, azetidinilo, metoxiazetidinilo, acetilpiperazinilo, hidroxietilpiperazinilo, morfolinilo, 2-metilpropanoilpiperazinilo, etanosulfonilpiperazinilo, metanosulfonilpiperazinilo, benzoilpiperazinilo, oxopiperidinilo, hidroxietilpiperidinpiperidinilo, hidroximetilmorfolinilo o difluoropiperidinilo,

En una realización, $R^{53}$ y $R^{54}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar: diazaespiroundecanilo, 2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, diazaespirodecanilo, 2,8-diazaespiro[4,5]decanilo, hexahidropirrolo-1,4-diazepanilo, metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, ciclopropilmetil-2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, oxaazaespirooctanilo, oxaazaespiro[3,4]octanilo, diazaespirononanilo, diazaespiro[3,5]nonanilo, 1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

diazaespirooctanilo, diazaespiro[3,4]octanilo, 2,6-diazaespiro[3,4]octanilo, metanosulfonil-1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, azabiciclooctanilo, 8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, 4-amino-4-metilpiperidin-1-ilo, $NH_2CH_2C(O)NH$-piperidinilo, $NH_2CH(CH_3)C(O)NH$-piperidinilo, 3-aminooxetano-3-carbonil)piperazinilo, 4-amino-(piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, 4-amino-(piperazin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, hidroxietil-1,4-diazepanilo, aminopiperidinilo, hidroxiazetidinilo, hidroxipirrolidinilo o hidroxietoxipiperidinilo.

En una realización, $R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, metilo, morfolinetilo, metoxietilo, oxaazaespiro[3,4]octano, 5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano, aminoetilo, amino-2-oxoetilo e hidroxietilo.

En una realización, $R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar: pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, 1,4-diazepanilo, metil-1,4-diazepanilo, metoxietil-1,4-diazepanilo, hidroxipropil-1,4-diazepanilo, metil-1,4-diazepanocetato, (metil)oxo-1,4-diazepanilo, (metil)oxopiperazinilo, propilpiperazinilo, aminopirrolidinilo, oxo-1,4-diazepanilo, piperidinilpiperazinilo, hidroximetilpiperazinilo, oxopiperazinilo, morfolinpiperidinilo, hidroxietil-1,4-diazepanilo, dimetilaminopropilpiperazinilo, pirrolidinpiperidinilo, piperidinpiperidinilo, pirrolidinpropil-1,4-diazepanilo, metilpiperazinilo, dimetilaminopiperidinilo, dimetilpiperazinilo, dimetilmorfolinilo, (aminometil)hidroxipiperidinilo, aminopiperidinilo, metilaminopiperidinilo, piperazinilo, aminoetilpiperazinilo, etilpiperazinilo, morfolinmetilpiperidinilo, aminopropilpiperazinilo, metilpiperazinmetilpiperidinilo, pirrolidinmetilpiperidinilo, metilpiperazinpiperidinilo, etil-1,4diazepanilo, imidazolidinpiperidinilo, oxoimidazolidinpiperidinilo, propil-1,4-diazepanilo, azetidinilo, metoxiazetidinilo, acetilpiperazinilo, hidroxietilpiperazinilo, morfolinilo, 2-metilpropanoilpiperazinilo, etanosulfonilpiperazinilo, metanosulfonilpiperazinilo, benzoilpiperazinilo, oxopiperidinilo, hidroxietilpiperidinpiperidinilo, hidroximetilmorfolinilo o difluoropiperidinilo,

En una realización, $R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar: diazaespiroundecanilo, 2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, diazaespirodecanilo, 2,8-diazaespiro[4,5]decanilo, hexahidropirrolo-1,4-diazepanilo, metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, ciclopropilmetil-2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, oxaazaespirooctanilo, oxaazaespiro[3,4]octanilo, diazaespirononanilo, diazaespiro[3,5]nonanilo, 1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, diazaespirooctanilo, diazaespiro[3,4]octanilo, 2,6-diazaespiro[3,4]octanilo, metanosulfonil-1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, azabiciclooctanilo, 8-azabiciclo[3,2,1]octanilo, 4-amino-4-metilpiperidin-1-ilo, $NH_2CH_2C(O)NH$-piperidinilo, $NH_2CH(CH_3)C(O)NH$-piperidinilo, 3-aminooxetano-3-carbonil)piperazinilo, 4-amino-(piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-

carboxamida, 4-amino-(piperazin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, hidroxietil-1,4-diazepanilo, aminopiperidinilo, hidroxiazetidinilo, hidroxipirrolidinilo o hidroxietoxipiperidinilo.

En una realización, $X^{41ccr}$ se selecciona entre: --CN, flúor y cloro. En una realización, $X^{42ccr}$ se selecciona entre: --CN, flúor y cloro. En una realización, $X^{41ccr}$ es --CN. En una realización, $X^{42ccr}$ es --CN.

En una realización, $Y^{4ccr}$ se selecciona entre: S y NH. En una realización, $Y^{4ccr}$ es S.

En una realización, $R^{41ccr}$ se selecciona entre: alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro, y cicloalquilo. En una realización, $R^{41ccr}$ se selecciona entre etilo, ciclopropilo y 2,2,2,trifluoroetilo. En una realización, $R^{41ccr}$ es etilo.

En una realización, $R^{43ccr}$ se selecciona entre: fenilo, fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: $-OS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, tetrahidrotiazolilo, tetrehidrotiazolilo sustituido una o dos veces con oxo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiazinilo sustituido una o dos veces con oxo, y $-CH_2S(O)_2CH_3$,

En una realización, $R^{44ccr}$ y $R^{45ccr}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, metilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: $-N(CH_2CH_3)_2$, y $-NHOC(CH_3)_2NH_2$.

En una realización, $R^{44ccr}$ y $R^{45ccr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar: piperidinilo, piperidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, $-NHCH(CH_3)$, pirrolidinilo, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, $-NH(O)CH(CH_3)(NH_2)$, flúor, cloro y $CH_2N(CH_3)_2$, morfolinilo, morfolinilo sustituido con $CH_2$pirrolidinilo, 1,4diazepanilo y metil-1,4diazepanilo.

En una realización, $X^{41bbr}$ se selecciona entre: --CN, flúor y cloro. En una realización, $X^{42bbr}$ se selecciona entre: --CN, flúor y cloro. En una realización, $X^{41bbr}$ es --CN. En una realización, $X^{42bbr}$ es --CN.

En una realización, $Y^{4bbr}$ se selecciona entre: S y NH. En una realización, $Y^{4bbr}$ es S.

En una realización, $R^{41bbr}$ se selecciona entre: alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro, y cicloalquilo.

En una realización, $R^{41bbr}$ se selecciona entre etilo, ciclopropilo y 2,2,2,trifluoroetilo. En una realización, $R^{41bbr}$ es etilo.

En una realización, $R^{43bbr}$ se selecciona entre: fenilo y fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro.

En una realización, $R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se seleccionan independientemente entre: metilo, y
$-CH_2C(O)NH_2$.

En una realización, $R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar: piperidinilo, piperidinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, flúor, cloro, y $-N(CH_3)$ciclobutilo, pirrolidinilo y pirrolidinilo sustituido con hidroxi.

Se incluyen en los compuestos de Fórmula (I) y en los métodos de la invención:

2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

(R)-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(6-amino-3,5-diciano-4-ciclopropil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

Trifluoroacetato de N-(4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-(4-(Aminometil)benciltio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzamida;

2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro;

Ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético;

Ácido 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzoico;

2-(Dimetilamino)-4-etil-6-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)tiazol-2-il)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencenosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

(2-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)metanosulfonamida;

2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(benciltio)-4-etilpiridin-3, 5-dicarbonitrilo;

Acetato de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilo;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil acetamida;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida;

4-Etil-2-((4-(hidroximetil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propionamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)isobutiramida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-metilbutanamida;

4-Etil-2-((4-(((2-hidroxietil)amino)metil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metilamino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(((2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-((4-Cianobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida, Sal de ácido trifluoroacético;

2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida, Sal del ácido fórmico;

3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

(S)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

(R)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-etilurea;

1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-fenilurea;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

Ácido (E)-3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrílico, Sal de ácido trifluoroacético;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-metilbencenosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((3,5-diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de (2S)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

Formiato de 2-((6-(4-(3-aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 4-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((6-(4-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((6-((2-aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((6-(4-(2-aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Los profármacos de Fórmula (I) de la invención incluidos son:

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (IVa) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

Trifluoroacetato de N-(4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-(4-(Aminometil)benciltio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzamida;

2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro;

Ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético;

Ácido 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzoico;

2-(Dimetilamino)-4-etil-6-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)tiazol-2-il)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencenosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

(2-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)metanosulfonamida;

2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(benciltio)-4-etilpiridin-3, 5-dicarbonitrilo;

Acetato de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilo;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil acetamida;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida;

4-Etil-2-((4-(hidroximetil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propionamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)isobutiramida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-metilbutanamida;

4-Etil-2-((4-(((2-hidroxietil)amino)metil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metilamino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(((2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-((4-Cianobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida, Sal de ácido trifluoroacético;

2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida, Sal del ácido fórmico;

3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

(S)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

(R)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-etilurea;

1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-fenilurea;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

Ácido (E)-3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrílico, Sal de ácido trifluoroacético;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-metilbencenosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((3,5-diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de (2S)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

Formiato de 2-((6-(4-(3-aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 4-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((6-(4-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((6-((2-aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-((6-(4-(2-aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Los profármacos de Fórmula (IVa) de la invención incluidos son:

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Amida primaria:

Se incluyen en los compuestos de Fórmula (Ibr) y en los métodos de la invención:

2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

(R)-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(6-amino-3,5-diciano-4-ciclopropil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2-((6-(4-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((4-Ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acético;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-2-il) metil) piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((6-(4-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isotiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(furan-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-morfolinoetil)tio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)tio)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida;

3-((6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((6-(4-Aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-(4-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (isómero 1);

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Isómero 2);

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxamida;

Carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-iltio)-2-(tiofen-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida;

2-((6-(4-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil) amino)etilo;

2,2'-((3,5-Diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida);

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etil piridin-2-il)azetidin-3-il)metilo;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

2-((3-Ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

2-((6-(4-(4-Bromobenzoil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-(3-(2-Amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-(6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

2-((6-((3-Aminopropil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)acetamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (enantiómero individual)

(3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) Dihidrogenofosfato de pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (3*R*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-( dimetilfosforil)fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*R*)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida;

(*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluoro fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-fluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 6-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 3-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(6-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclobutil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclopropil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-fluorobencil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-6-((2-((2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(azepan-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etil(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(1-metilciclopropilamino)etil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)acético;

2-((6-((3-aminociclobutil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

rel-2-((6-(trans)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3,5-diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(S)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

((3S,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-((2-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4S)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

rel-2-((6-cis-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(etil(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metil(neopentil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((S)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((6-((S)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)acetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

N-(((R)-4-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;

(S)-2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-N-metilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-morfolino-2-oxoetil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(guanidinooxi)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((2-(2-Aminoetoxi)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)butanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((6-((2-(Azetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(guanidinooxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (estereoisómero individual)

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(oxetan-3-ilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(guanidinooxi)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Aminoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((cis)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-metoxiacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)-N-metilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((R)-2,3-dihidroxipropil)acetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((3-Aminopropil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(guanidinooxi)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,3-dihidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-hidroxiacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)acetamida;

N-(2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida;

N1-(2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)oxalamida;

2-((6-(3-(Aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (IVbbr) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2-((6-(4-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((4-Ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acético;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-2-il) metil) piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((6-(4-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isotiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(furan-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-morfolinoetil)tio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)tio)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida;

3-((6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((6-(4-Aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-(4-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (isómero 1);

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Isómero 2);

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxamida;

Carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-iltio)-2-(tiofen-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida;

2-((6-(4-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil) amino)etilo;

2,2'-((3,5-Diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida);

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etil piridin-2-il)azetidin-3-il)metilo;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

2-((3-Ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

2-((6-(4-(4-Bromobenzoil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-(3-(2-Amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-(6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

2-((6-((3-Aminopropil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)acetamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (enantiómero individual)

(3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) Dihidrogenofosfato de pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (3*R*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*R*)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida;

(*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluoro fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-fluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 6-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 3-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(6-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclobutil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclopropil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-fluorobencil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-6-((2-((2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(azepan-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etil(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(1-metilciclopropilamino)etil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)acético;

2-((6-((3-aminociclobutil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

rel-2-((6-(trans)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3,5-diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(S)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

((3S,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-((2-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4S)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

rel-2-((6-cis-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(etil(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metil(neopentil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((S)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((6-((S)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)acetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

N-(((R)-4-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;

(S)-2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-N-metilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-morfolino-2-oxoetil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(guanidinooxi)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((2-(2-Aminoetoxi)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)butanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((6-((2-(Azetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(guanidinooxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (estereoisómero individual)

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(oxetan-3-ilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(guanidinooxi)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Aminoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((cis)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-metoxiacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)-N-metilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((R)-2,3-dihidroxipropil)acetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((3-Aminopropil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(guanidinooxi)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,3-dihidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-hidroxiacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)acetamida;

N-(2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida;

N1-(2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)oxalamida;

2-((6-(3-(Aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; y

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (IVbbr) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (IVbbr) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (Vbbr) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**;**

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**;**

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**;**

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**;**

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**;**

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**;**

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

Trifluoroacetato de N-(4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((3,5-diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**;**

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2-((6-(4-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

Los profármacos de Fórmula (Vbbr) de la invención incluidos son:

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo; y

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

No amida primaria:

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (Icr) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

(R)-2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-((4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-((4-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)bencil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-((4-((metilsulfonil)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

metanosulfonato de 4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenilo;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(isopropilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida;

2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

rel-2-amino-N-(4-(((6-(cis-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil) acetamida; y

N-(4-(((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

De manera adecuada, los nuevos compuestos de Fórmula (Icr) inventados en la actualidad se seleccionan entre:

N-(4-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida;

2-(4-(Aminometil)benciltio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzamida;

2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

Ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético;

Ácido 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzoico;

2-(Dimetilamino)-4-etil-6-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)tiazol-2-il)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencenosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil) acetamida;

(2-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)metanosulfonamida;

2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(benciltio)-4-etilpiridin-3, 5-dicarbonitrilo;

Acetato de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilo;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil acetamida;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida;

4-Etil-2-((4-(hidroximetil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

Ejemplo 87 N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propionamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)isobutiramida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-metilbutanamida;

4-Etil-2-((4-(((2-hidroxietil)amino)metil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metilamino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(((2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-((4-Cianobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

(S)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

(R)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-etilurea;

1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-fenilurea;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

Ácido (E)-3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrílico;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-metilbencenosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

N-(4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) fenil) acetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil) metanosulfonamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

N-(1-(6-((4-(Acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-N-(2-hidroxietil)benzamida;

2-((4-(1H-Imidazol-1-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-((4-Ciano-3-metilbencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato de *terc*-butilo;

2-((4-Aminobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil) metanosulfonamida;

2-(((6-Aminopiridin-3-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-2-hidroxiacetamida;

2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio) metil) bencil) acetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

N-(4-(1-(3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-iltio)propil)bencil)acetamida;

N-(5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)piridin-2-il)metanosulfonamida;

2-(6-(4-(Acetamidometil)benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

4-Etil-2-((4-(piridin-3-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-Etil-2-((4-(piridin-4-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-Amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-(((1H-Indol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil) bencenosulfonamida;

2-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-(((3,3-Dimetoxi-2-oxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-(((2,3-Dioxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

4-Etil-2-((4-(piridin-2-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il) tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

Ácido 4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)metil)fenilborónico;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-(metilamino)acetamida;

2-((4-Amino-3-fluorobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-2-fluorofenil)metanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il) tio)metil)-2-fluorofenil)acetamida;

2-(4-Aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-(((6-((2-Amino-2-oxoetil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) bencil)-2-hidroxiacetamida;

2-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)benciltio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilsulfonil)bencil)tio)piridin -3,5-dicarbonitrilo;

2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(((1-(2, 3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-(((1H-Benzo[d]imidazol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(4-(metilsulfonilmetil)benciltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((1-metilciclopropil)amino)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((6-((2-aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-((4-((metilsulfonil)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-(1H-pirazol-4-il)benzamida;

rel-2-amino-N-(4-(((6-(cis-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(isopropilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

N-(4-(((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

(R)-2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

(S)-2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

N-(4-(((6-(2-(aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-1-fluoro-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-((4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-((4-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)bencil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo;

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-1,1-difluoro-N-metilmetanosulfonamida;

2-((4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-((4-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

metanosulfonato de 4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenilo;

(R)-2-amino-N-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)acetamida;

(S)-2-amino-N-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)acetamida;

N-(4-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)etil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida; y

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

El técnico experto apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). De hecho, en determinadas realizaciones de la invención pueden preferirse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) sobre el compuesto libre o no en forma de sal respectivo. Por consiguiente, la invención se dirige adicionalmente a sales

farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). La invención se dirige adicionalmente a compuestos libres o no en forma de sal de Fórmula (I).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los expertos en la materia.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero sin limitación, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bisulfato, bitartrato, butirato, edetato de calcio, alcanforato, alcanforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-dihidroxibenzoato, disuccinato, dodecilsulfato (estolato), edetato (etilendiaminatetraacetato), estolato (lauril sulfato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hexilresorcinato, hipurato, hidrabamina (*N*,*N*′-di(dehidroabietil)-etilendiamina), hidrobromuro, hidrocloruro, hidroyoduro, hidroxinaftoato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, *p*-aminobencenosulfonato, *p*-aminosaliciclato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persulfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), piroglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato, undecilenato y valerato.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero sin limitación, aluminio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (*N*-bencilfenetilamina), benzatina (*N*,*N*'-dibenciletilendiamina), *bis*-(2-hidroxietil)amina, bismuto, calcio, cloroprocaína, colina, clemizol (1-*p* clorobencil-2-pirrolildin-1'-ilmetilbenzoimidazol), ciclohexilamina, dibenciletilendiamina, dietilamina, dietiltriamina, dimetilamina, N,N-Dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilendiamina, L-histidina, hierro, isoquinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (*N*-metilglucamina), piperazina, piperidina, potasio, procaína, quinina, quinolina, sodio, estroncio, *t*-butilamina, y cinc.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados un centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de Fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centro quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereosiómeros individuales enantioméricamente puros.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden contener compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula (I) y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales 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 marcados con isótopos, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como $^{3}H$ o $^{14}C$, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. El tritio, es decir, $^{3}H$ y carbono-14, es decir, $^{14}C$, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de $^{11}C$ y $^{18}F$ son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de $^{125}I$ son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), ambos son útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, $^{2}H$, puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente sustituyendo un

reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden contener dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la Fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende incluir el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de los mismos. De forma análoga, también se incluyen todas las formas tautoméricas en la Fórmula (I) tanto si tales tautómeros existen en equilibrio como predominantemente en una forma.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En forma sólida, el compuesto de la invención puede existir en un continuum de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en que el material carece de un orden de largo alcance al nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente dichos materiales no proporcionan modelos de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular al nivel molecular y proporciona un modelo de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica, que se conoce como polimorfismo ("polimorfos"). El polimorfismo se puede producir generalmente como una respuesta a los cambios de temperatura o presión o ambos y puede ser también el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de Fórmula (I) o una sal) y un disolvente. Tales disolventes, para el propósito de la invención, no puede interferir con la actividad biológica del soluto. El técnico experto apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptable pueden formarse para compuestos cristalinos en los que se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Las moléculas de disolvente incorporadas pueden ser moléculas acuosas o no acuosas tales como moléculas de etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo. Las estructuras de redes cristalinas incorporadas con moléculas acuosas se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Se señala también que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar tautómeros. "Tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros debido a que se interconvierten rápidamente por tratamiento tanto con ácido como con base. Se entiende también que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención se incluyen en el alcance de los compuestos de la presente invención.

Aunque se han relacionado generalmente aspectos de cada variable de forma separada para cada variable, la presente invención incluye aquellos compuestos en los que se seleccionan varios o cada aspecto en la Fórmula (I) entre cada uno de los aspectos relacionados anteriormente. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de aspectos para cada variable.

**DEFINICIONES**

Se apreciará que las siguientes definiciones se aplican a cada una de las fórmulas mencionadas anteriormente y a todos los casos de estos térmicos, a menos que el contexto dicte lo contrario.

**"Alquilo"** se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene el número especificado de "átomos miembros". Por ejemplo, alquilo $C_1$-$C_6$ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser saturados, insaturados, lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye, pero sin limitación: metilo, etilo, etilenilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butenilo, butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo y hexilo.

**"Alcoxi"** se refiere a un grupo -O-alquilo en el que "alquilo" es como se define en el presente documento. Por ejemplo, alcoxi $C_1$-$C_4$ se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos miembros de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y t-butoxi.

**"Arilo"** se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo aromático. Los grupos arilo son sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos miembros del anillo, en donde al menos un sistema de anillo es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos miembros, tales como, pero sin limitación: fenilo, dihidroindeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno y bifenilo. Adecuadamente, arilo es fenilo.

**"Cicloalquilo"**, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo o anillos hidrocarburo, saturados o insaturados, no aromáticos que tienen de tres a siete átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o espiro. Por ejemplo, cicloalquilo $C_3$-$C_7$ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros. Los ejemplos de cicloalquilo como se usan en el presente documento incluyen, pero sin limitación: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, espiro heptanilo y cicloheptilo. Adecuadamente, cicloalquilo se selecciona entre: ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

**"Heteroarilo"** se refiere a un anillo monocíclico aromático de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que cuando el número de átomos de carbono es 3, el anillo aromático contiene al menos dos heteroátomos, o tal anillo aromático está condensado a uno o más anillos, tales como anillos heteroarilo, anillos arilo, anillos heterocíclicos o anillos cicloalquilo. Los grupos

heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. El heteroarilo incluye, pero sin limitación: benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzotriazolilo, benzotriazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, benzofuranilo, 9*H*-*a*-carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, indazolilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, indolizinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxotiadiazolilo, oxadiazolilo, ftalazinilo, piridilo, pirrolilo, purinilo, pteridinilo, fenazinilo, pirazolilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirrolizinilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, tienilo, tiofenilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo y tiazolidinilo. Adecuadamente, el heteroarilo se selecciona entre: furanilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tiazolilo y tienilo. Adecuadamente, el heteroarilo es un grupo piridilo o un grupo imidazolilo. Adecuadamente, el heteroarilo es un piridilo.

**"Heterocíclico"** o **"heterocicloalquilo",** según se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo no aromático, saturado o insaturado, que contiene de 4 a 12 átomos miembros, de los cuales, de 1 a 11 son átomos de carbono y de 1 a 6 son heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Tal anillo puede estar opcionalmente condensado a uno o más de otros anillos "heterocíclicos", anillos arilo, anillos heteroarilo o anillos cicloalquilo. Tales anillos pueden ser bicíclicos puenteados o espiro. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero sin limitación: 1,4diazepanilo, azetidinilo, oxetanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinil-2,5-dionilo, morfolinilo, dihidropiranilo, dihidrocinnolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidroisoxazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrocarbolinilo, 2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo, 1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, 2,8-diazaespiro[4,5]decanilo, hexahidropirrolo-1,4-diazepanilo, 1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo, 1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2,6-diazaespiro[3,4]octanilo, 1,8-diazaespiro[4,5]decanilo y 8-azabiciclo[3,2,1]octanilo. Adecuadamente, heterocíclico se selecciona entre: 1,4-diazepanilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, 2,9-

diazaespiro[5,5]undecanilo, 1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, 2,8-diazaespiro[4,5]decanilo, hexahidropirrolo-1,4-diazepanilo, 1-oxa6-azaespiro[3,4]octanilo, 5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo, 1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo, 2,6-diazaespiro[3,4]octanilo, 1,8-diazaespiro[4,5]decanilo y 8-azabiciclo[3,2,1]octanilo.

**"Heteroátomo"** se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

**"Halógeno"** y **"halo"** se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente memoria, el término "**mercapto**" se refiere al grupo –SH.

Como se usa en la presente memoria, el término "**oxo**" se refiere al grupo =O.

Como se usa en la presente memoria, el término "**hidroxi**" se refiere al grupo –OH.

Como se usa en la presente memoria, el término "**amino**" se refiere al grupo $–NH_2$.

Como se usa en la presente memoria, el término "**aminocarbonilo**" se refiere al grupo $–C(O)NH_2$.

Como se usa en la presente memoria, el término "**guanidino**" se refiere al grupo $–NHC(=NH)NH_2$.

Como se usa en la presente memoria, el término "**carboxi**" se refiere al grupo –C(O)OH.

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

Como se usa en la presente memoria, el término **"profármaco"** se refiere a un compuesto que se metaboliza en el organismo para producir un compuesto biológicamente activo.

Este compuesto más biológicamente activo se denomina en la presente memoria como "compuesto activo". Un ejemplo de un profármaco de la invención es el compuesto del Ejemplo 151. Un ejemplo del compuesto activo correspondiente es el compuesto del Ejemplo 147.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "**compuesto activo**" se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de DNMT1, de manera adecuada, un compuesto que es un inhibidor selectivo de DNMT1.

Como se usa en la presente memoria, el término "**selectivo**", cuando se refiere a compuestos químicos, de manera adecuada los compuestos activos de la presente invención, significa los compuestos que muestran una CI50 más de 30 veces más activa, de manera adecuada, 50 veces más activa, de manera adecuada, más de 100 veces más activa como inhibidor frente a DNMT1, que frente a DNMT3A o DNMT3B en el ensayo Breaklight descrito en la presente memoria o un ensayo similar.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "**Compuesto A**" se refiere a: 2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida, el compuesto del Ejemplo 3.

Como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente, se usan abreviaturas convencionales de una sola letra o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se asume que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

Ac (acetilo);

$Ac_2O$ (anhídrido acético);

A-CN (acetonitrilo);

AIBN (azobis(isobutironitrilo));

BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo);

BMS (complejo de borano - sulfuro de dimetilo);

Bn (bencilo);

Boc (*terc*-Butoxicarbonilo);

$Boc_2O$ (dicarbonato de di-*terc*-butilo);

BOP (Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio);

CAN (nitrato de amonio cérico);

Cbz (benciloxicarbonilo);

CSI (isocianato de clorosulfonilo);

CSF (fluoruro de cesio);

DABCO (1,4-Diazabiciclo[2,2,2]octano);

DAST (Trifluoruro de (dietilamino)azufre);

DBU (1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno);

DCC (Diciclohexil Carbodiimida);

DCE (1,2-dicloroetano);

DCM (diclorometano);

DDQ (2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona);

ATP (adenosín trifosfato);

Bis-pinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano);

BSA (albúmina de suero bovino);

C18 (se refiere a grupos alquilo de carbono 18 en silicio en fase estacionaria de HPLC)

$CH_3$-CN (acetonitrilo) Cy (ciclohexilo);

DCM (diclorometano);

DIEA (diisopropiletilamina);

DIPEA (base de Hünig, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina);

Dioxano (1,4-dioxano);

DMAP (4-dimetilaminopiridina);

DME (1,2-dimetoxietano);

DMEDA (*N*,*N'*-dimetiletilendiamina);

DMF (*N*,*N*-dimetilformamida);

DMSO (dimetilsulfóxido);

DPPA (difenil fosforil azida);

EDC (Sal hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'etilcarbodiimida));

EDTA (ácido etilendiaminotetraacético);

EtOAc (acetato de etilo);

EtOH (etanol);

$Et_2O$ (éter dietílico);

HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil etano sulfónico);

HATU (Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio);

HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);

HOBt (1-hidroxibenzotriazol);

HOAc (ácido acético);

HPLC (cromatografía líquida de alta presión);

HMDS (hexametildisilazida);

Base de Hunig (*N,N*-Diisopropiletilamina);

IPA (alcohol isopropílico);

Indolina (2,3-dihidro-1*H*-indol);

KHMDS (hexametildisilazida potásica);

LAH (hidruro de litio y aluminio);

LDA (diisopropilamida de litio);

LHMDS (hexametildisilazida de litio);

MeOH (metanol);

MTBE (metil *terc*-butil éter);

mcM (micromolar);

mCPBA (ácido m-cloroperbezoico);

NaHMDS (hexametildisilazida sódica);

NCS (N-clorosuccinimida);

NBS (*N*-bromosuccinimida);

PE (éter de petróleo);

$Pd_2(dba)_3$ (Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0));

Complejo de Pd(dppf)$Cl_2$.DCM (Complejo de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II).diclorometano);

PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio);

PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio);

HPLCFI (Cromatografía líquida de alta presión y fase inversa);

TA (temperatura ambiente);

Sat. (saturado);

SFC (cromatografía de fluidos supercríticos);

SGC (cromatografía sobre gel de sílice);

MP (material de partida);

TLC (cromatografía de capa fina);

TEA (trietilamina);

TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidinil 1-oxilo, radical libre);

TFA (ácido trifluoroacético);

THF (tetrahidrofurano); y

Ts-Cl (cloruro de p-toluenosulfonilo).

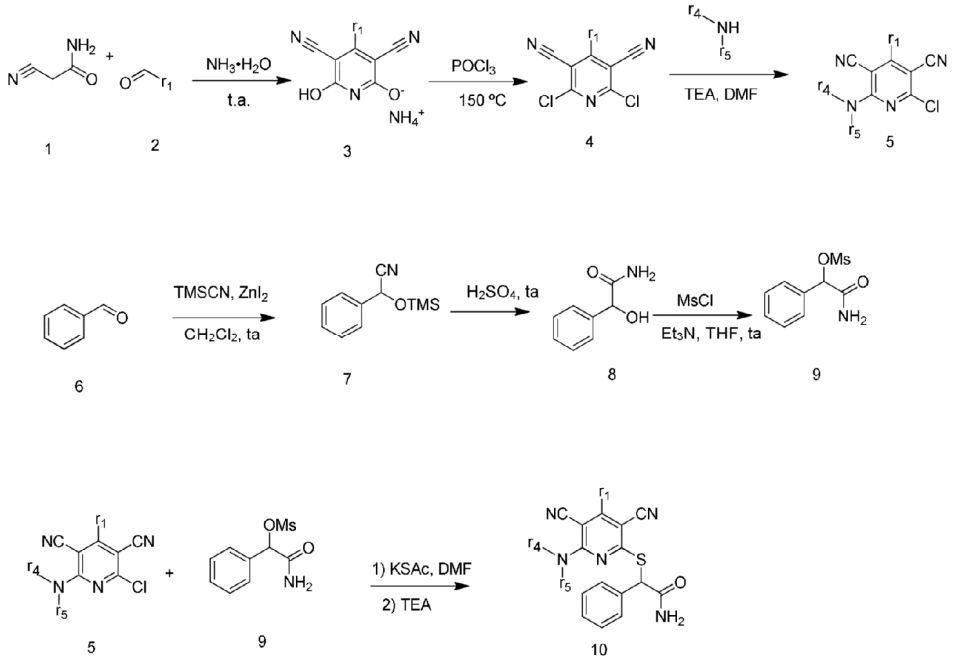
Todas las referencias a éter son a éter dietílico y salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl.

## PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) se preparan usando métodos sintéticos orgánicos convencionales. En los siguientes esquemas de reacción generales se representan rutas sintéticas adecuadas. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado por los expertos la materia.

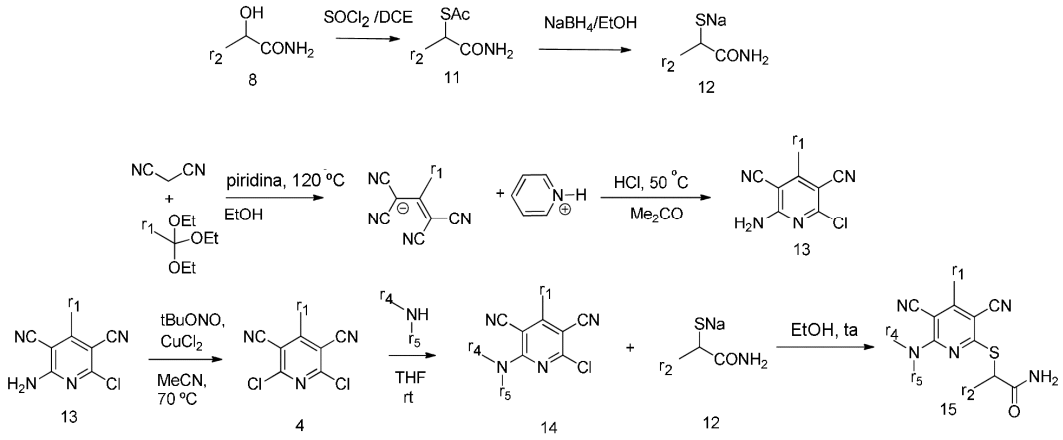
El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los métodos de síntesis descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado en la secuencia de reacciones para proporcionar un intermedio deseado o el compuesto diana. los expertos en la materia conocen bien grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando estos grupos protectores adecuados; de los que pueden encontrarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (4ª ed.), John Wiley & Sons, NY (2006). En algunos casos, puede seleccionarse específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

**Esquema 1**



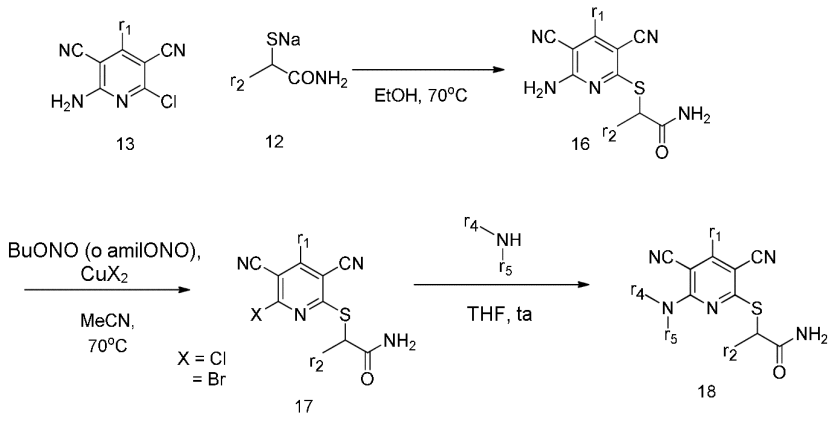
En algunos casos el intermedio de fórmula 13, se usa para obtener el intermedio de fórmula 4, como se muestra en el **Esquema 2**, y se usa en etapas posteriores como se muestra en el **Esquema 1** y el **Esquema 2.**

**Esquema 2**



En otros casos, el intermedio de fórmula 13 se usa para obtener el compuesto de fórmula 16, que se usa en etapas posteriores para dar compuestos de fórmula 18 como se describe en el **Esquema 3**.

**Esquema 3**



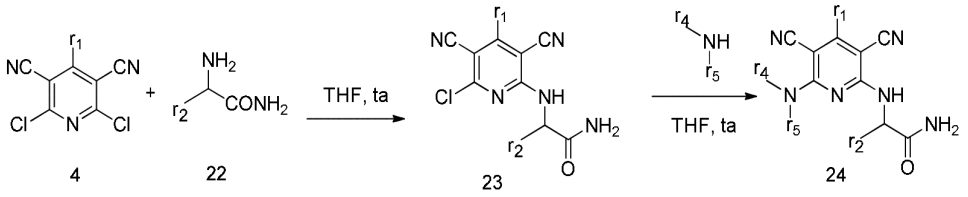

En algunos casos, los compuestos de fórmula 19 y 20 se usan para dar los compuestos de fórmula 21 como se describe en el **Esquema 4**.

**Esquema 4**




Los compuestos de fórmula 24 se preparan mediante la ruta sintética mostrada en el **Esquema 5**. Los intermedios de fórmula 22 son compuestos disponibles en el mercado, que pueden ser o no enantiómeros individuales. Cuando los compuestos de fórmula 22 son enantiómeros individuales, lo son los compuestos correspondientes de fórmula 23 y fórmula 24.

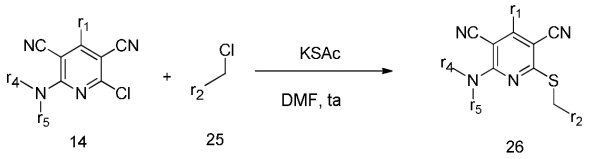
**Esquema 5**




4 22 23 24

Para los compuestos de fórmula 26, el intermedio de fórmula 14 y el intermedio de fórmula 25 se han usado como se muestra en el **Esquema 6**. Los intermedios de fórmula 25 están disponibles en el mercado o se sintetizan usando procedimientos de síntesis orgánica convencionales que pueden reproducirse por cualquier técnico experto.

**Esquema 6**




14 25 26

Como alternativa para los compuestos de fórmula 26, el intermedio de fórmula 14 y el intermedio de fórmula 27 se han usado como en el Esquema 7. Los intermedios de fórmula 27 están disponibles en el mercado o se sintetizan usando procedimientos de síntesis orgánica convencionales que pueden reproducirse por cualquier técnico experto.

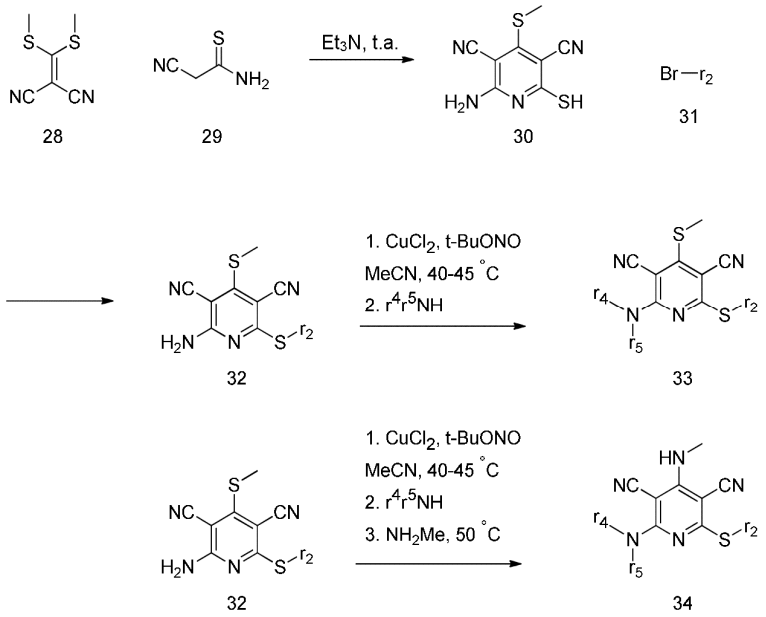
**Esquema 7**




14 27 26

Los compuestos de las fórmulas 33 y 34 se han preparado por las rutas sintéticas mostradas en el Esquema 8. Los intermedios 28 y 29 son compuestos disponibles en el mercado. Los intermedios de fórmula 31 son comerciales o se sintetizan usando procedimientos de síntesis orgánica convencionales que pueden reproducirse por cualquier técnico experto.

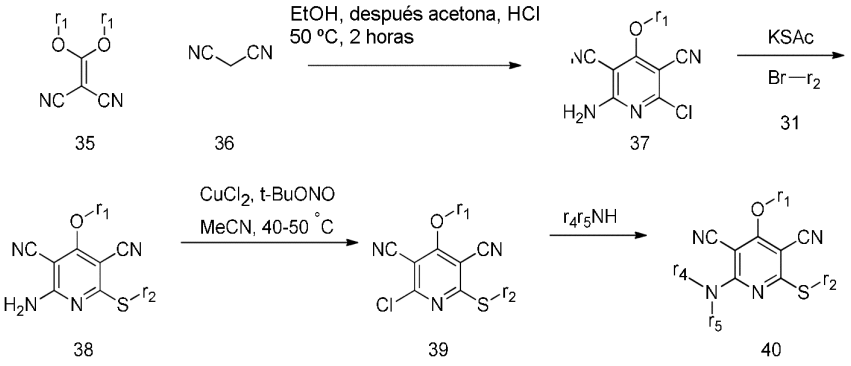
**Esquema 8**




28 29 30 31 32 33 32 34

Los compuestos de fórmula 40 se han preparado por las rutas sintéticas mostradas en el Esquema 9. Los intermedios 35 y 36 son compuestos disponibles en el mercado. Los intermedios de fórmula 31 son comerciales o se sintetizan usando procedimientos de síntesis orgánica convencionales que pueden reproducirse por cualquier técnico experto.

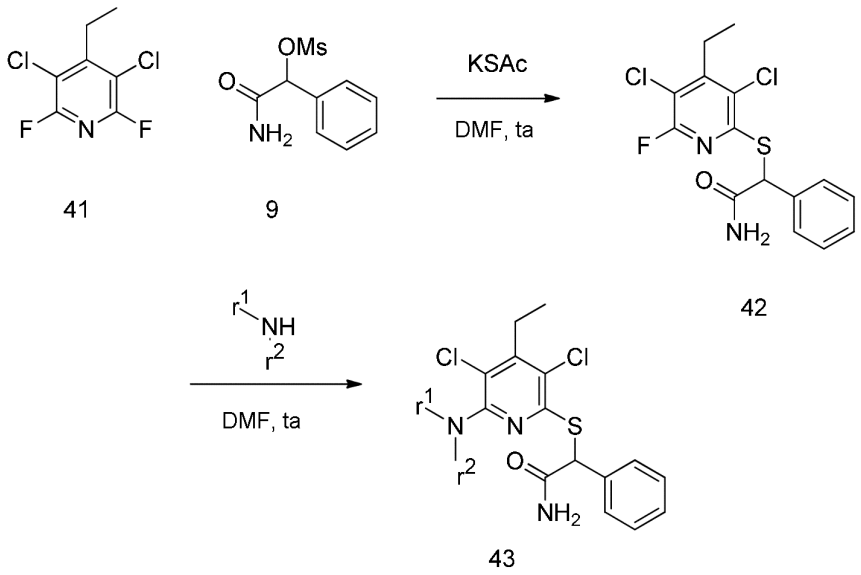
**Esquema 9**




35 36 37 31 38 39 40

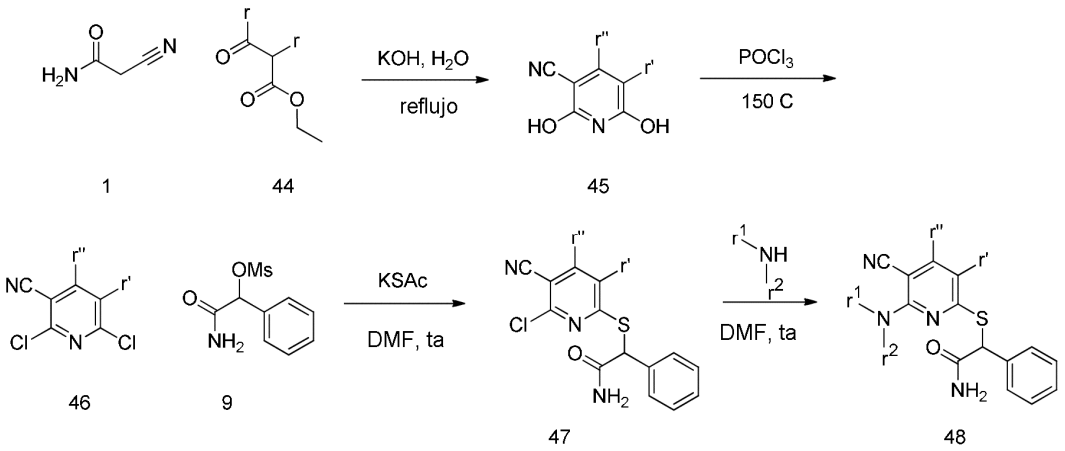
Los compuestos de fórmula 43 se han preparado por las rutas sintéticas mostradas en el Esquema 10. El intermedio 41 es comercial.

**Esquema 10**



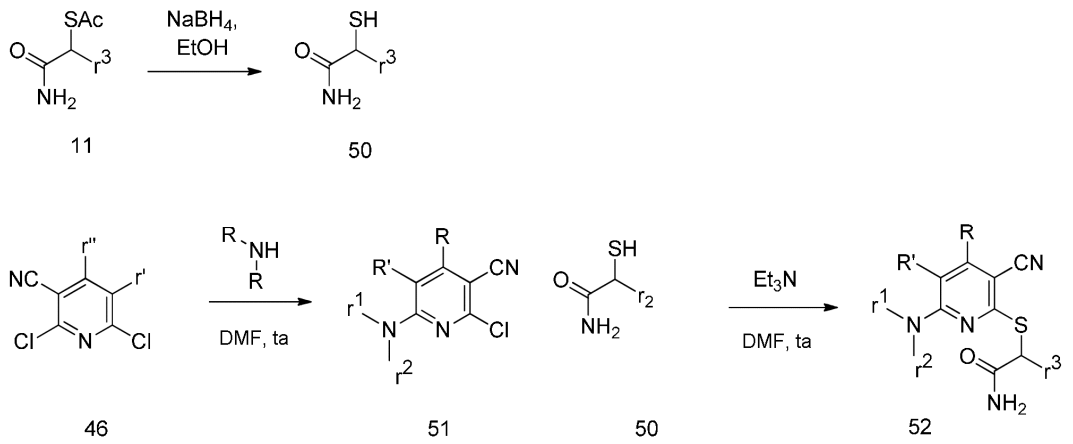

Los compuestos de fórmula 48 se han preparado por las rutas sintéticas mostradas en el esquema 11. Los intermedios 1 y 44 están disponibles en el mercado.

**Esquema 11**



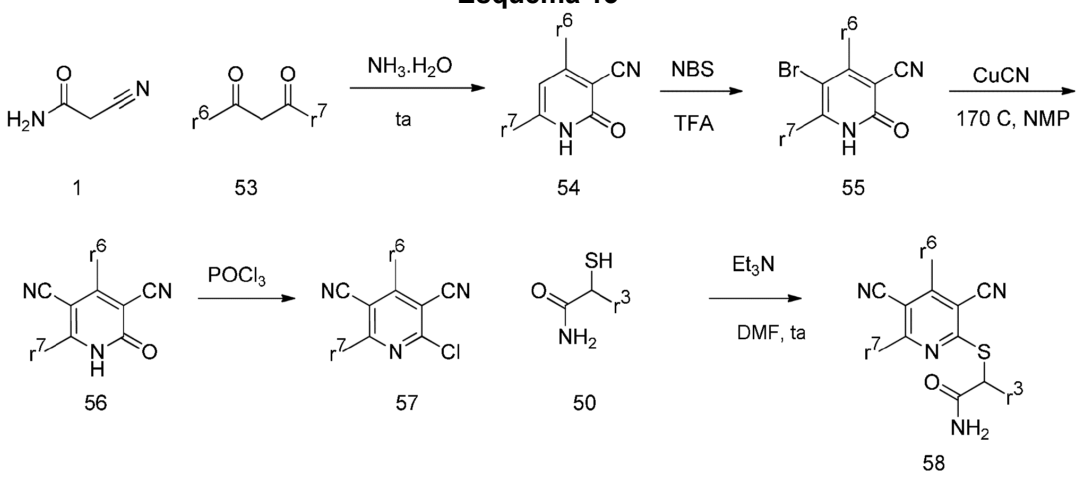

Los compuestos de fórmula 52 se han preparado por las rutas sintéticas mostradas en el esquema 12. El intermedio 49 es comercial y el intermedio 46 se ha mostrado anteriormente en el esquema 11.

**Esquema 12**




Los compuestos de fórmula 58 se han preparado por las rutas sintéticas mostradas en el esquema 13. Los intermedios 1 y 53 están disponibles en el mercado.

**Esquema 13**




## Métodos de uso

Los compuestos según la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores selectivos de DNMT1. Estos compuestos se usan potencialmente en el tratamiento de afecciones que responden a la inhibición selectiva de DNMT1. Estos incluyen, pero sin limitación, cáncer y síndromes precancerosos y beta hemoglobinopatías, tales como la enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar dichas afecciones.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal y carcinoma lobular.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer de colon.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer pancreático, incluyendo insulinomas, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares y glucagonoma.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer de piel, incluyendo melanoma, incluyendo melanoma metastásico.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer de pulmón, incluyendo cáncer microcítico de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma macrocítico.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar canceres seleccionados entre el grupo que consiste en: cánceres de pulmón, hueso, páncreas, piel, cabeza, cuello, útero, ovarios, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, intestino, sistema endocrino, glándula tiroidea, glándula paratiroidea, glándula suprarrenal, uretra, próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado; cáncer rectal; cáncer de la región anal; carcinomas de las trompas de Falopio, endometrio, cuello del útero, vagina, vulva, pelvis renal, células renales; sarcoma de tejidos blandos; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; hemagioma; hepatoma; fibrosarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crónica o aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primario del SNC; neoplasias del SNC; tumores del eje espinal; carcinomas de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas pleurales malignos; glioma del tronco encefálico; adenoma hipofisario; adenoma bronquial; hamartoma condromatoso; mesotelioma; y enfermedad de Hodgkin.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar canceres seleccionados entre el grupo que consiste en gliomas (cerebrales), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilm, sarcoma de

Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), cánceres neuroendocrinos y cáncer testicular.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar síndromes precancerosos en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el síndrome precanceroso se selecciona entre: neoplasia intraepitelial cervical, gammapatía monoclonal de significado desconocido (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones de cuello de útero, nevi cutáneos (premelanoma), neoplasia intraepitelial (intraductal) prostática (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos del colon y hepatitis o cirrosis severa.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para superar la tolerancia a linfocitos T.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar la nefropatía diabética, diabetes, lesión de podocitos, ateroesclerosis, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia, cirrosis hepática, artritis reumatoide y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para aumentar o mejorar una respuesta inmunitaria, incluyendo aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno; para mejorar la inmunización, incluyendo aumentar la eficacia de vacunas; y para

aumentar la inflamación. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para mejorar la respuesta inmunitaria a las vacunas que incluyen, aunque sin limitación, vacunas contra *Listeria*, vacunas oncolíticas virales y vacunas contra el cáncer, tales como GV AX® (vacuna de células tumorales transfectadas con el gen de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)).

Las enfermedades y trastornos adicionales tratables con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, el tratamiento de beta hemoglobinopatías, tales como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

Por el término "tratar" y derivados del mismo, como se usan en la presente memoria, en referencia a una afección, significa: (1) mejorar la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o que es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efecto asociados con la afección o (4) frenarla progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

El término "tratar" y derivados del mismo se refiere a una terapia terapéutica. La terapia terapéutica es adecuada para aliviar síntomas o para tratar los signos tempranos de una enfermedad o su progresión.

El experto en la materia apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma o retrasar la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

La terapia profiláctica es adecuada cuando el sujeto tiene, por ejemplo, un amplio historial familiar de cáncer o de otro modo se le considera en alto riesgo de desarrollar

cáncer o cuando se ha expuesto a un sujeto a un carcinógeno o cuando el sujeto tiene un amplio historial familiar de una beta hemoglobinopatía, tal como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes o beta talasemia.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" y derivados de la misma significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" y los derivados de la misma significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente memoria, "paciente" o "sujeto" se refiere a un ser humano u otro mamífero. De manera adecuada, el paciente o sujeto es un ser humano.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo administración sistémica. La administración sistémica incluye la administración oral y administración parenteral. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas a la entérica, transdérmica o por inhalación y normalmente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o según una pauta posológica, en donde se administra una serie de dosis a diversos intervalo de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas posológicas adecuadas para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la materia. Además, las pautas posológicas adecuadas,

incluyendo durante cuánto tiempo se administran dichos regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y el estado físico del paciente tratado, el historial clínico del paciente a tratar, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la materia. Además, los expertos en la materia entenderán que las pautas posológicas adecuadas pueden requerir ajustes según la respuesta individual de un paciente a la pauta posológica o con el paso del tiempo, a medida que cambian las necesidades del paciente.

Las dosis diarias totales pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosis típicas para administración oral varían de 1 mg a 1000 mg por persona y por dosis. Las dosis preferidas son de 1 – 500 mg una vez al día o BID por persona.

Además, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse en forma de profármacos. Como se usa en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras su administración a un paciente, acaba liberando el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención puede permitir al experto en la materia realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones incluyen la preparación de fosfatos, amidas, éteres, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos. En los casos donde está presente un grupo -COOH u -OH, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, éster de metilo, etilo y similares para -COOH y acetato, maleato y similares para -OH y aquellos ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis.

Por consiguiente, la invención se dirige adicionalmente a profármacos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). De manera adecuada, el profármaco es un dihidrogenofosfato. De manera adecuada, el profármaco es un 2-amino-3-metilbutanoato.

Se incluyen en los profármacos de Fórmula (I):

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo; y

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los profármacos de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse junto con al menos un agente activo diferente que se sabe que es útil en el tratamiento del cáncer o de síndromes precancerosos.

Por la expresión "administración conjunta", como se usa en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o cualquier modo de administración secuencial por separado de un inhibidor de la actividad de DMNT1, como se describe en la presente memoria y un agente o agentes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y radioterapia. La expresión agente o agentes activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que ha demostrado tener propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferentemente, en caso de que la administración no sea simultánea, los compuestos se administran en instantes próximos entre sí. Además, no es importante que los compuestos se administren en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, puede

administrarse un compuesto por inyección y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

A continuación se indican ejemplos de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con las combinaciones de la presente invención. Esta lista no es limitante. Se contemplan agentes antineoplásicos adicionales para su uso con los compuestos de la presente invención.

Normalmente, puede administrarse conjuntamente cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando en el tratamiento del cáncer en la presente invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6.ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antimitóticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de las vías de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores del proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

Los agentes quimioterapéuticos son ejemplos de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con las combinaciones de la presente invención.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o la fase de la mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca. Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes anticancerosos específicos de fase que funcionan en las fases $G_2$/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de $\beta$-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión a esta proteína. De este modo, el

desensamblaje de las proteínas parece estar inhibido, deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como la solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. El paclitaxel está aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario y de mama refractario en los Estados Unidos.

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

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose de forma específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizarse formando microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase, seguida de la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® en forma de solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea para diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y de diversos linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y de linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.
La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN® en forma de solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también resulta útil en los regímenes de tratamiento de los linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en un menor grado, pueden producirse efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado en forma de solución inyectable

de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide semisintético de la vinca. La vinorelbina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular, no microcíticos de pulmón, de mama avanzado y de próstata insensible a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerosos no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuación y forman entrecruzamientos intra e intercadena con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminadicloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL® en forma de solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y ovárico metastásico, y el cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis y ototoxicidad.

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

Los agentes alquilantes son agentes específicos anticancerosos no de fase y son fuertes electrófilos. Normalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN, a través de radicales nucleófilos de las moléculas de ADN, tales como fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo y grupos imidazol. Dicha alquilación altera las funciones del ácido nucleico, provocando la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo, tales como busulfán; nitrosoureas, tales como carmustina; y triacenos, tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible en el mercado en forma de solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado en forma de solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma de ovario

epitelial no resecable. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado en forma de LEUKERAN® comprimidos. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

El busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible en el mercado en forma de MYLERAN® comprimidos. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado Bi-CNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y, en combinación con otros agentes, para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis de la dacarbazina son náuseas, vómitos y anorexia.

Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Normalmente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o la ruptura de las cadenas, que altera la función normal de los ácidos nucleicos, provocando la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas, tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rabdomiosarcoma. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis de la dactinomicina son náuseas, vómitos y anorexia.

La daunorrubicina, Hidrocloruro de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-$\alpha$-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, disponible en el mercado como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una inyectable como CERUBIDINE®. La doxorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica

aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

La doxorrubicina, Clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoloílo, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible en el mercado como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina está principalmente indicada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorrubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, para el carcinoma escamocelular, linfomas y carcinomas de testículos. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis de bleomicina son toxicidades pulmonares y cutáneas.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la mandrágora. Normalmente, las epipodofilotoxinas afectan a las células en las fases S y $G_2$ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, provocando rupturas de las cadenas de ADN. Las rupturas de las cadenas se acumulan y van acompañadas de muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranósido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas como Vepesid® y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres de testículos y de pulmón no microcíticos. El efecto secundario más común del etopósido es la mielosupresión. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la de trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranósido], está disponible en el mercado como una solución inyectable como VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis

más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases púricas o pirimidínicas y, por lo tanto, limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidindiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo ocasiona la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como el ADN. Normalmente el resultado es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo son mielosupresión y mucositis. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN que se está sintetizando. La citarabina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Los efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis son mielosupresión y mucositis gastrointestinal. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. El efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina es mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia. Sin embargo, se producen efectos secundarios

gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina monohidrocloruro (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y por bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. El efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina es mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia.

El metotrexato, ácido N-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular, específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis, la reparación y/o la replicación del ADN mediante la inhibición de la reductasa del ácido dihidrofólico, que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos de purina y el timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Los efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato son mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y mucositis.

Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina, descritas a continuación.

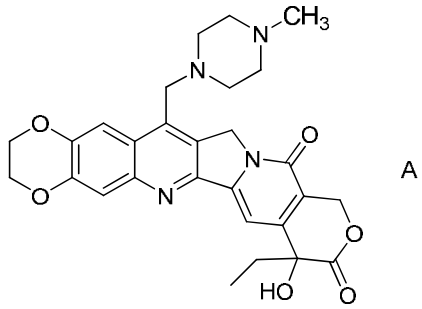
El irinotecán HCL, hidrocloruro de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

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

El topotecán HCl, monohidrocloruro 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 en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un

derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de las roturas monocatenarias provocadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado en el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y el cáncer de pulmón microcítico. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es interesante el derivado de camptotecina de fórmula A a continuación, incluyendo la forma de mezcla racémica (R,S), así como los enantiómeros R y S:



A

conocido por el nombre químico "7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero S). Dicho compuesto, así como los compuestos relacionados, se describen, incluyendo los métodos de producción, en las patentes de los Estados Unidos n.º 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; y 5.491.237.

Las hormonas y los análogos de hormonas son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que existe una relación entre la hormona (u hormonas) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y de análogos de hormonas útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, adrenocorticoesteroides, tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestrinas, tales como el acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y el carcinoma de endometrio; estrógenos, andrógenos y anti andrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5$\alpha$-reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma de próstata y de la hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las patentes de los Estados Unidos n.º 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama

dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o la hormona estimulante de folículos (FSH), para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, los agonistas de LHRH y antagonistas, tales como el acetato de goserelina y leuprolida.

Los inhibidores de las rutas de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores de dominios SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidilinositol-3 cinasas, señalización de mioinositol y los oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina cinasas pueden clasificarse de forma amplia como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y en general, se denominan receptores de factores de crecimiento. La activación inadecuada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad anómala del receptor del factor de crecimiento de cinasas, por ejemplo por sobreexpresión o mutación, ha mostrado dar como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad anómala de dichas cinasas se ha relacionado con el crecimiento maligno de tejidos. Por consiguiente, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento para el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina cinasas con dominios de homología similares a inmunoglobulina y de factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor de factor de crecimiento insulínico-I (IGFI), factor estimulador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Están en desarrollo varios inhibidores de receptores de crecimiento e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver y col. DDT Vol 2, N.º 2, febrero de 1997; y Lofts, F. J. y col, “Growth factor receptors as targets”, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

De manera adecuada, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de VEGFR, de manera adecuada 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable, de manera adecuada, la sal de monohidrocloruro del mismo, que se divulga y reivindica en la Solicitud Internacional n.º PCT/US01/49367, que tiene la fecha de presentación internacional de 19 de diciembre de 2001, Publicación Internacional n.º WO02/059110 y una fecha de publicación internacional de 1 de agosto de 2002, cuya divulgación íntegra se incorpora a la presente memoria por referencia y que es el compuesto del ejemplo 69. La 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional n.º PCT/US01/49367.

De manera adecuada, La 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida se encuentra en forma de una sal de monohidrocloruro. Esta forma de sal puede prepararse por un experto en la materia a partir de la descripción en la Solicitud Internacional n.º PCT/US01/49367, que tiene la fecha de presentación internacional de 19 de diciembre de 2001.

La 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida se comercializa en forma de la sal de monohidrocloruro y se conoce por el nombre genérico pazopanib y el nombre comercial Votrient®.

El pazopanib está implicado en el tratamiento del cáncer y de enfermedades/angiogénesis oculares. De manera adecuada, la presente invención se refiere al tratamiento del cáncer y de enfermedades/angiogénesis oculares, de manera adecuada, degeneración macular relacionada con la edad, comprendiendo dicho método la administración de un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con pazopanib.

Las tirosina cinasas, que son cinasas no receptoras del factor de crecimiento se denominan tirosina cinasas no receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras para su uso en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), la tirosina cinasa de Bruton y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de las tirosinas cinasas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que rompen la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o de proteínas adaptadoras que incluyen, la subunidad p85 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 son dianas para fármacos contra el cáncer y se analizan en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina cinasas, incluyendo los bloqueantes de la cascada de MAP cinasa que incluyen los bloqueantes de las Raf cinasas (rafk), la cinasa regulada por mitógeno o por señales extracelulares (MEK) y las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK); y los bloqueantes de los miembros de la familia de proteínas cinasas C que incluye los bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de las cinasas IkB (IKKa, IKKb), las cinasas de la familia PKB, los miembros de la familia de akt cinasa, las cinasas receptoras de PDK1 y TFG beta. Dichas serina/treonina cinasas y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A. y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. y col. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patente de los Estados Unidos n.º 6.268.391; Pearce, L.R y col. Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22. y Martinez-Iacaci, L., y col, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

De manera adecuada, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de MEK. De manera adecuada, la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, de manera adecuada, el solvato en dimetilsulfóxido, del mismo, que se divulga y reivindica en la Solicitud Internacional n.º PCT/JP2005/011082, que tiene la fecha de presentación internacional de 10 de junio de 2005; Publicación Internacional n.º WO 2005/121142 y una fecha de publicación internacional de 22 de diciembre de 2005, cuya divulgación íntegra se incorpora a la presente memoria por referencia. La N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, puede prepararse como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º US 2006/0014768, publicada el 19 de enero de 2006, cuya divulgación íntegra se incorpora a la presente memoria por referencia.

De manera adecuada, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de B-Raf. De manera adecuada, la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se divulga y reivindica en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2009/042682, que tiene la

fecha de presentación internacional de 4 de mayo de 2009, cuya divulgación íntegra se incorpora a la presente memoria por referencia. La *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2009/042682.

De manera adecuada, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de Akt. De manera adecuada, la N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se divulga y reivindica en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2008/053269, que tiene la fecha de presentación internacional de 7 de febrero de 2008; Publicación Internacional n.º WO 2008/098104 y una fecha de publicación internacional de 14 de agosto de 2008, cuya divulgación íntegra se incorpora a la presente memoria por referencia. La N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida es el compuesto del ejemplo 224 y puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2008/053269.

De manera adecuada, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de Akt. De manera adecuada, la *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se divulga y reivindica en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2008/053269, que tiene la fecha de presentación internacional de 7 de febrero de 2008; Publicación Internacional n.º WO 2008/098104 y una fecha de publicación internacional de 14 de agosto de 2008, cuya divulgación íntegra se incorpora a la presente memoria por referencia. La *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida es el compuesto del ejemplo 96 y puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2008/053269. De manera adecuada, la *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se encuentra en forma de una sal de hidrocloruro. La forma de sal puede prepararse por un experto en la materia a partir de la descripción en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2010/022323, que tiene la fecha de presentación internacional de 28 de enero de 2010.

Los inhibidores de miembros de la familia de fosfatidilinositol-3 cinasa, incluyendo los bloqueadores de PI3 cinasa, ATM, DNA-PK y Ku también pueden usarse en la presente invención. Dichas cinasas se analizan en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. y col., Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son de interés en la presente invención los inhibidores de la señalización del mioinositol, tales como los bloqueantes de la fosfolipasa C y los análogos del mioinositol. Dichos inhibidores de la señal se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de las rutas de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y las proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando de este modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion en Lipidology. 9 (2) 99 – 102; y BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, los anticuerpos antagonistas para la unión de ligandos a cinasas receptoras también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de las vías de transducción de señales incluyen el uso de anticuerpos humanizados frente al dominio de unión a ligando extracelular del receptor de tirosina cinasas. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. y col, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin ® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico VEGFR2 2CB (véase Brekken, R.A. y col, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de la angiogénesis de cinasas no receptoras también pueden ser útiles en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han analizado anteriormente en relación con los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina cinasas receptoras). Generalmente, la angiogénesis está ligada a la señalización de erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGFR. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina cinasas no receptoras en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen al VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero se unen al ligado; inhibidores de molécula pequeña de integrina ($alfa_v$ $beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos divulgados. (Véase Bruns CJ y col (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME y Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L y col. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de formula (I). Hay una serie de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria. Estas estrategias se encuentran generalmente en el campo de las vacunas contra tumores. La eficacia de las estrategias inmunológicas puede mejorarse considerablemente mediante la inhibición combinada de vías de señalización usando un inhibidor de molécula pequeña. Puede encontrarse un análisis de la estrategia de vacuna inmunológica/tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT y col. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576.

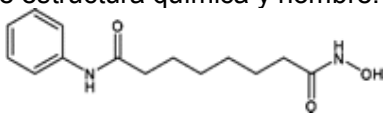
Pueden utilizarse también los agentes utilizados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas de Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de Bcl-2 se ha relacionado con la quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a los miembros anti-apoptóticos de la familia de bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado un beneficio clínico y se encuentran actualmente en ensayos de fase II/III, a saber, el oligonucleótido antisentido de bcl-2 G3139 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se analizan en Water JS y col. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína cinasas llamada cinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas, controla la progresión a través del ciclo celular en eucariotas. Se necesita la activación e inactivación coordinada de distintos complejos ciclina/CDK para la progresión normal a través del ciclo celular. Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, que incluyen CDK2, CDK4 y CDK6 y los inhibidores de las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania y col, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2): 215-230. Además, Se ha descrito p21WAF1/CIP1 como un inhibidor potente y universal de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) (Ball y col., *Progress in Cell Cycle Res., 3:* 125 (1997)). Se han relacionado compuestos conocidos por inducir la expresión de p21WAF1/CIP1 con la supresión de la proliferación celular y con la supresión de la actividad tumoral (Richon y col., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 97(18):* 10014-10019 (2000)) y se incluyen como inhibidores de la señalización de la señalización del ciclo celular. Los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) están implicados en la activación transcripcional de p21WAF1/CIP1 (Vigushin y col., *Anticancer Drugs, 13(1):* 1-13 (Enero de 2002)) y son inhibidores de la señalización del ciclo celular adecuados para su uso en combinación en la presente memoria.

Los ejemplos de dichos inhibidores de HDAC incluyen:

1. Vorinostat, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Marks et al., *Nature Biotechnology 25,* 84 a 90 (2007); Stenger, *Community Oncology 4,* 384-386 (2007).

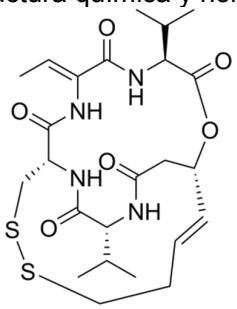
El Vorinostat tiene la siguiente estructura química y nombre:



*N*-hidroxi-*N*'-fenil-octanodiamida

2. Romidepsin, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy 62* (2008) 85-93.

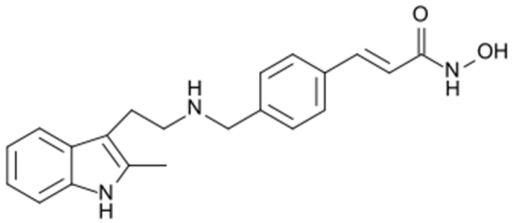
Romidepsin, tiene la siguiente estructura química y nombre:



(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etilideno-4,21-di(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabiciclo[8,7,6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona

3. Panobinostat, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. *Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007).*

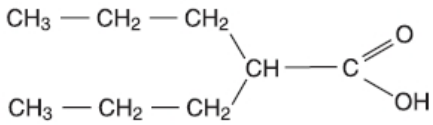
Panobinostat, tiene la siguiente estructura química y nombre:



(2*E*)-*N*-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]acrilamida

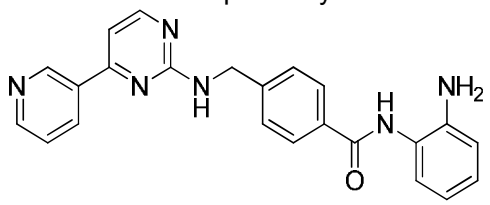
4. Ácido valproico, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001).

Ácido valproico, tiene la siguiente estructura química y nombre:



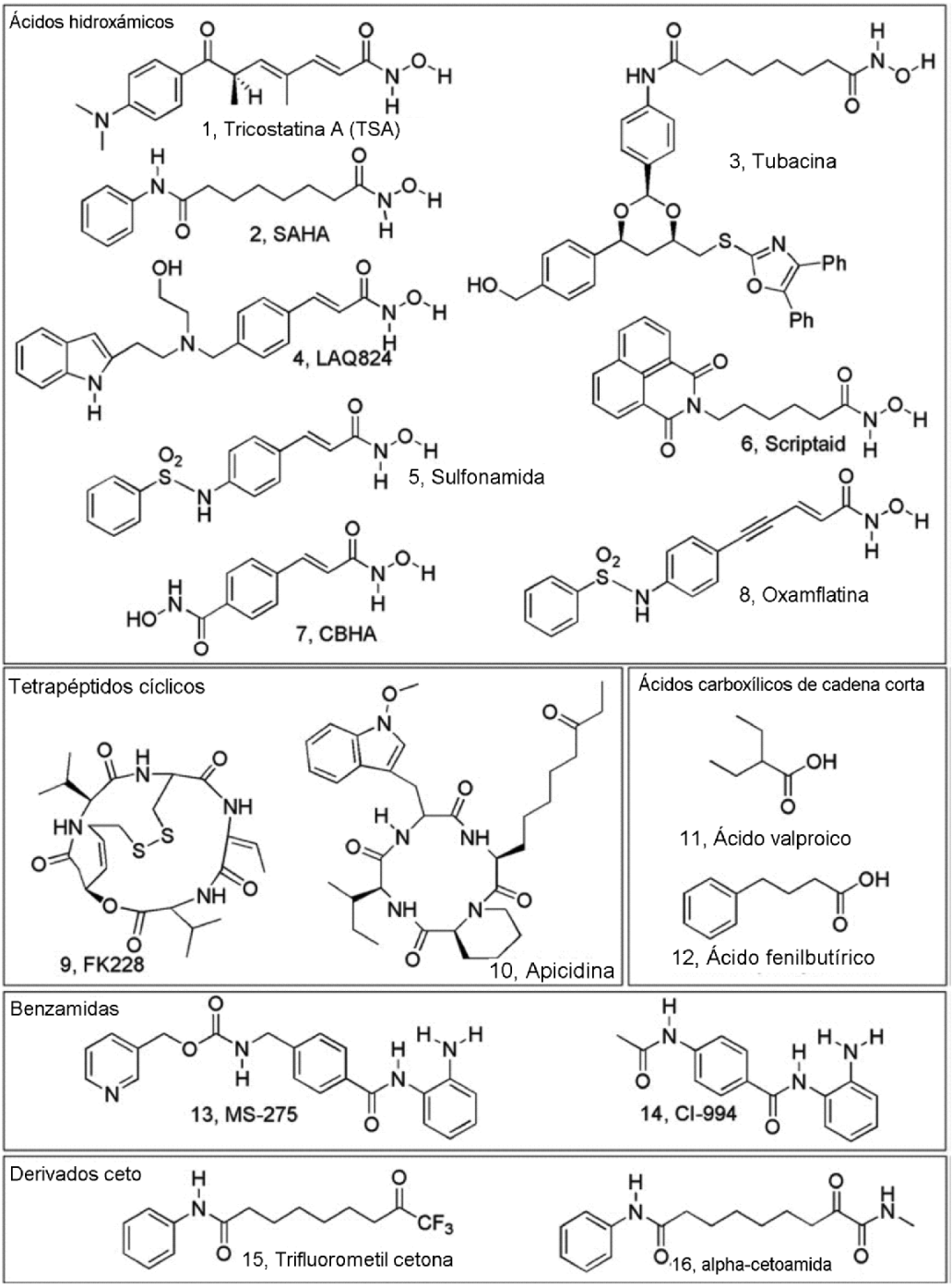
ácido 2-propilpentanoico

5. Mocetinostat (MGCD0103), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009).
Mocetinostat, tiene la siguiente estructura química y nombre:



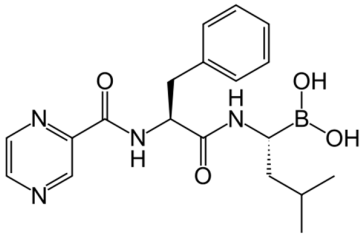
*N*-(2-Aminofenil)-4-[[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]metil] benzamida

Se incluyen ejemplos adicionales de tales inhibidores de HDAC en Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116, particularmente los compuestos de la tabla 3 de los mismos como se indica más adelante.



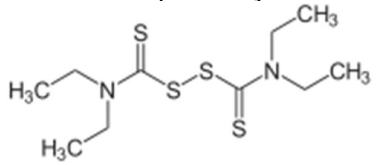

Los inhibidores del proteasoma son fármacos que bloquean la acción de los proteasomas, complejos celulares que degradan las proteínas, como la proteína p53. Se comercializan o se encuentran en estudio varios inhibidores del proteasoma en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores del proteasoma adecuados para su uso en combinación en la presente memoria incluyen:

1. Bortezomib (Velcade®), que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Adams J, Kauffman M (2004), *Cancer Invest* 22 (2): 304–11.
El Bortezomib tiene la siguiente estructura química y nombre.



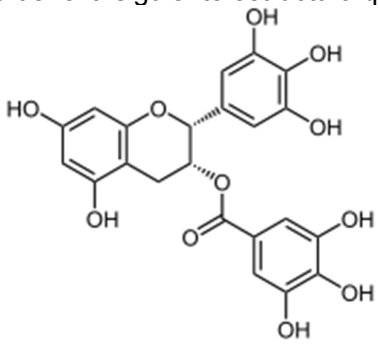
Ácido [(1*R*)-3-metil-1-({(2*S*)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil}amino)butil]borónico

2. Disulfiram, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Bouma et al. (1998). *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (6): 817-20.
El Disulfiram tiene la siguiente estructura química y nombre.



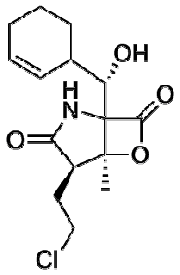
1,1',1'',1'''-[disulfanodiilbis(carbonotioilnitrilo)]tetraetano

3. Galato de epigalocatequina (EGCG), que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Williamson et al., (diciembre 2006), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118 (6): 1369-74.
El Galato de epigalocatequina tiene la siguiente estructura química y nombre.



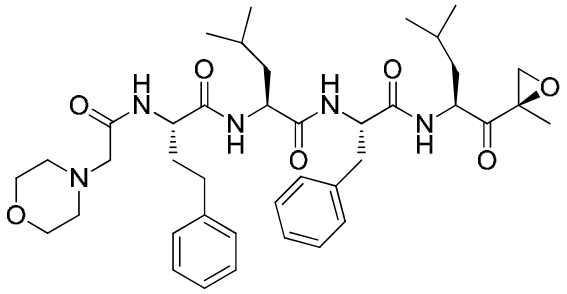
[(2*R*,3*R*)-5,7-dihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)croman-3-il]3,4,5-trihidroxibenzoato

4. Salinosporamida A, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Feling et at., (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 42 (3): 355-7.
La Salinosporamida A tiene la siguiente estructura química y nombre.



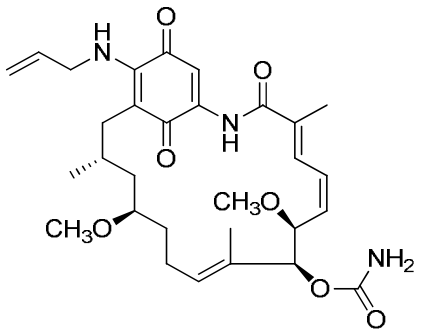
(4R,5S)-4-(2-cloroetil)-1-((1S)-ciclohex-2-enil(hidroxi)metil) -5-metil-6-oxa-2-azabiciclo3,2,0heptano-3,7-diona

5. Carfilzomib, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Kuhn DJ, et al, Blood, 2007, 110:3281-3290.
El Carfilzomib tiene la siguiente estructura química y nombre.



(S)-4-metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)pentanamida
Las proteínas de choque térmico de 70 kilodalton (Hsp70) y las proteínas de choque térmico de 90 kilodalton (Hsp90) son una familia de proteínas de choque térmico de expresión ubicua. Las Hsp70 y Hsp90 están sobreexpresadas en determinados tipos de cáncer. Se han estudiado muchos inhibidores de Hsp70 y Hsp90 en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de Hsp70 y Hsp90 adecuados para su uso en combinación en la presente memoria incluyen:

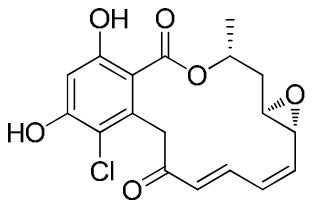
1. 17-AAG(Geldanamicina), que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Jia W et al. Blood. 1 de septiembre de 2003;102(5):1824-32.
La 17-AAG(Geldanamicina) tiene la siguiente estructura química y nombre.



17-(Alilamino)-17-demetoxigeldanamicina

2. Radicicol, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. (Lee et al., Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54)

El Radicicol tiene la siguiente estructura química y nombre.



(1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-cloro-9,11-dihidroxi-14-metil-15,15a-dihidro-1aH-benzo[c]oxireno[2,3-k][1]oxaciclotetradecin-6,12(7H,14H)-diona

Inhibidores del metabolismo del cáncer - Muchas células tumorales muestran un metabolismo notablemente distinto al de los tejidos normales. Por ejemplo, la tasa de glucólisis, el proceso metabólico que convierte la glucosa en piruvato, aumenta y el piruvato generado se reduce a lactato, en lugar de seguir oxidándose en las mitocondrias mediante el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA). Este efecto se observa normalmente incluso en condiciones aerobias y se conoce como el efecto Warburg.

La lactato deshidrogenasa A (LDH-A), una isoforma de lactato deshidrogenasa expresada en células musculares, desempeña un papel crucial en el metabolismo de las células tumorales llevando a cabo la reducción de piruvato a lactato, que posteriormente puede expulsarse al exterior de la célula. Se ha demostrado que esta enzima está regulada positivamente en muchos tipos de tumor. La alteración del metabolismo de la glucosa descrita en el efecto Warburg es crítica para el crecimiento y la proliferación de células cancerosas y el silenciamiento génico de LDH-A usando ARN-i ha demostrado dar lugar a una reducción en la proliferación celular y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto.

D. A. Tennant y col., Nature Reviews, 2010, 267.

P. Leder, y col., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

Se han observado altos niveles de sintasa de ácidos grasos (FAS) en lesiones precancerosas. La inhibición farmacológica de FAS afecta a la expresión de oncogenes clave implicados tanto en el desarrollo como en el mantenimiento del cáncer. Alli *y col. Oncogene* (2005) 24, 39–46. doi:10.1038

Los inhibidores del metabolismo del cáncer, incluyendo inhibidores de LDH-A e inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos (o inhibidores de FAS), son adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con los compuestos inhibidores de CD73 de la presente invención son agentes anti-PD-L1.

Se conocen en la técnica anticuerpos anti-PD-L1 y métodos para producirlos.

Dichos anticuerpos contra PD-L1 pueden ser policlonales o monoclonales y/o recombinantes y/o humanizados.

Se divulgan anticuerpos para PD-L1 ejemplares en:

la Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149; 12/633.339;

la Patente de los Estados Unidos n.º 8.383.796; 13/091.936;

la patente de los Estados Unidos n.º 8.552.154; 13/120.406;

la Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º 20110280877; 13/068337;

la Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º 20130309250; 13/892671;

WO2013019906;

WO2013079174;

la Solicitud de los Estados Unidos n.º 13/511.538 (presentada el 7 de agosto de 2012), que es la fase nacional de los Estados Unidos de la Solicitud Internacional n.º PCT/US10/58007 (presentada en 2010);

y

la Solicitud de los Estados Unidos n.º 13/478.511 (presentada el 23 de mayo de 2012).

Se divulgan anticuerpos ejemplares adicionales contra PD-L1 (también citado como CD274 o B7-H1) y métodos de uso en la Patente de los Estados Unidos n.º 7.943.743; US20130034559, WO2014055897, la Patente de los Estados Unidos n.º 8.168.179; y la patente de Estados Unidos n.º 7.595.048. Los anticuerpos contra PD-L1 se

encuentran en desarrollo como agentes inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer.

En una realización, el anticuerpo contra PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149.

En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la Solicitud de los Estados Unidos n.º 13/511.538. En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la Solicitud de los Estados Unidos n.º 13/511.538.

En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 es un anticuerpo divulgado en la Solicitud n.º 13/478.511. En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo divulgado en la Solicitud de los Estados Unidos n.º 13/478.511.

En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (MDX-1105). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (RG7446). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736.

Los ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con los compuestos inhibidores de CD73 de la presente invención son antagonistas de PD-1.

"Antagonista de PD-1" significa cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquea la unión de PD-L1 expresado en una célula cancerosa a PD-1 expresado en una célula inmunitaria (linfocito T, linfocito B o célula NKT) y preferentemente, también bloquea la unión de PD-L2 expresado en una célula cancerosa a PD-1 expresado por células inmunitarias. Los nombres alternativos o sinónimos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquier realización de los aspectos o realizaciones de la presente invención en la que se vaya a tratar a un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humano a PD-1 humano y preferentemente, bloquea la unión tanto de PD-L1 como de PD-L2 humano a PD-1 humano. Pueden encontrarse las secuencias de aminoácidos de PD-1 humano en el n.º de locus del NCBI: NP_005009. Pueden encontrarse las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humano en el n.º de locus del NCBI: NP_054862 y NP_079515, respectivamente.

Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos de la presente invención incluyen un anticuerpo monoclonal (mAb) o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a PD-1 o PD-L1 y preferentemente, se une específicamente a PD-1 humano o a PD-L1 humano. El mAb puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico y puede incluir una región constante humana. En algunas realizaciones, la región constante humana se selecciona entre el grupo que consiste en regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 y en realizaciones preferidas, la región constante humana es una región constante de IgG1 o IgG4. En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno se selecciona entre el grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, F(ab')2, scFv y Fv.

Los ejemplos de mAb que se unen a PD-1 humano y que son útiles en los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención, se describen en los documentos US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 y US2011/0271358.

Los mAb anti-PD-1 humano específicos útiles como antagonista de PD-1 en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen: MK-3475, un mAb de IgG4 humanizado con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n.º 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la figura 6; nivolumab, un mAb de IgG4 humano con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n.º 1, páginas 68-69 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la figura 7; los anticuerpos humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO2008/156712 y AMP-514, que se encuentra en desarrollo por Medimmune.

Otros antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen una inmunoadhesina que se une específicamente a PD-1 y preferentemente, se une específicamente a PD-1 humano, por ejemplo, una proteína de fusión que contiene la porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante, tal como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Los ejemplos de moléculas de inmunoadhesión que se unen específicamente a PD-1 se describen en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión útiles como antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen AMP-224 (también conocida como B7-DCIg), que es una proteína de fusión PD-L2-FC y se une a PD-1 humano.

Otros ejemplos de mAb que se unen a PD-L1 humano y que son útiles en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención, se describen en los documentos WO2013/019906, W02010/077634 A1 y US8383796. Los mAb específicos anti-PD-L1 humano útiles como antagonistas de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

KEYTRUDA/pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 comercializado para el tratamiento del cáncer de pulmón por Merck. La secuencia de aminoácidos de pembrolizumab y los métodos de uso se divulgan en la Patente de los Estados Unidos n.º 8.168.757.

Opdivo/nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano comercializado por Bristol-Myers Squibb dirigido contra el receptor inmunorregulador negativo de la superficie celular humana, PD-1 (muerte programada-1 o muerte celular programada-1/PCD-1) con actividad de inmunopotenciación. Nivolumab se une a y bloquea la activación de PD-1, una proteína transmembrana de la superfamilia de Ig, por medio de sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, dando como resultado la activación de linfocitos T y las respuestas inmunitarias mediadas por células contra células tumorales o patógenos. PD-1 activado regula negativamente la activación de linfocitos T y la función efectora mediante la supresión de la activación de la vía de P13K/Akt. Otros nombres para nivolumab incluyen: BMS-936558, MDX-1106 y ONO-4538. La secuencias de aminoácidos de nivolumab y sus métodos de uso y producción se divulgan en la Patente de los Estados Unidos n.º US 8.008.449.

Los ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con los compuestos inhibidores de CD73 de la presente invención son los inmunomoduladores.

Como se usa en la presente memoria, "inmunomoduladores" se refiere a cualquier sustancia, incluyendo anticuerpos monoclonales, que afecta al sistema inmunitario. Las proteínas de unión a ICOS de la presente invención pueden considerarse inmunomoduladores. Los inmunomoduladores pueden usarse como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab (YERVOY) y anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo/nivolumab y Keytruda/pembrolizumab). Otros inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos contra OX-40, anticuerpos

contra PD-L1, anticuerpos contra LAG3, anticuerpos contra TIM-3, anticuerpos contra 41BB y anticuerpos contra GITR.

Yervoy (ipilimumab) es un anticuerpo contra CTLA-4 completamente humano comercializado por Bristol Myers Squibb. La estructura de proteína de ipilimumab y sus métodos de uso se describen en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.984.720 y 7.605.238.

CD134, también conocido como ANTICUERPOS CONTRA OX40, es un miembro de la superfamilia de receptores TNFR que no se expresa de manera constitutiva en linfocitos T vírgenes, a diferencia CD28. Los ANTICUERPOS CONTRA OX40 son moléculas coestimuladoras secundarias, expresadas después de 24 a 72 horas tras la activación; su ligando, ANTICUERPOS CONTRA OX40L, tampoco se expresa en células presentadoras de antígenos en reposo, pero sí tras su activación. La expresión de ANTICUERPOS CONTRA OX40 depende de la activación completa del linfocito T; sin CD28, la expresión de ANTICUERPOS CONTRA OX40 se retrasa a niveles cuatro veces menores. Los anticuerpos contra OX-40, las proteínas de fusión de OX-40 y los métodos para usarlas se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos n.º: US 7.504.101; US 7.758.852; US 7.858.765; US 7.550.140; US 7.960.515; WO2012027328; WO2013028231.

Los ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con los compuestos inhibidores de CD73 de la presente invención son los antagonistas del receptor de tipo Toll 4 (TLR4).

Se sabe que las aminoalquil glucosaminida fosfato (AGP) son útiles como adyuvantes para vacunas y agentes inmunoestimuladores para estimular la producción de citocinas, activar macrófagos, promover respuestas inmunitarias innatas y aumentar la producción de anticuerpos en animales inmunizados. Las aminoalquil glucosaminida fosfato (AGP) son ligandos sintéticos del receptor de tipo Toll 4 (TLR4). Las AGP y sus efectos inmunomoduladores a través de TLR4 se divulgan en publicaciones de patente, tales como WO 2006/016997, WO 2001/090129 y/o la Patente de los Estados Unidos n.º 6.113.918 y se han comunicado en la bibliografía. Se divulgan derivados de AGP adicionales en la Patente de los Estados Unidos n.º 7.129.219, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.525.028 y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.911.434. Algunas AGP

actúan como agonistas de TLR4, mientras que otros se reconocen como antagonistas de TLR4.

Los ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con los compuestos inhibidores de CD73 de la presente invención son anticuerpos contra ICOS.

Las CDR de anticuerpos murinos contra ICOS humano que tienen actividad agonista se muestran en el documento PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). También se divulgan anticuerpos contra ICOS en los documentos WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901 y EP1125585.

Los ejemplos adicionales de un principio o principios activos adicionales (agente antineoplásico) para su uso en combinación o administrado junto con el compuesto de fórmula (I) de la presente invención son compuestos moduladores de STING, inhibidores de CD39 y A2a y antagonistas de adenosina A2a.

En una realización, el método para el tratamiento del cáncer de la invención reivindicada incluye la administración conjunta de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores del proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse junto con al menos un agente activo diferente que se sabe que es útil para tratar beta hemoglobinopatías, tales como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia.

Los ejemplos de un principio o principios activos adicionales para su uso en combinación con administrado junto con las combinaciones de la presente invención es hidroxiurea.

## Composiciones

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de la presente invención son útiles como inhibidores de DNMT1 selectivos en mamíferos, en particularmente seres humanos, que lo necesiten.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho proceso asociar el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, síndromes precancerosos y otras afecciones que necesitan de la inhibición de DNMT1, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula (I) también proporcionan un método para tratar las patologías anteriormente indicadas debido a su capacidad demostrada para actuar como inhibidores de DNMT1. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero sin limitación, intravenosa, intramuscular, oral, tópica, subcutánea, intradérmica, intraocular y parenteral.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas farmacéuticas convenientes, tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen, almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, suero salino y agua. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de

glicerilo, solo o mezclado con una cera. La cantidad de vehículo sólido varia ampliamente, pero, preferentemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por forma farmacéutica unitaria. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación se encontrará en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril, tal como una ampolla o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas se preparan siguiendo técnicas convencionales de la química farmacéutica que incluyen mezclado, granulado y compresión, cuando sea necesario, para las formas en comprimido o mezclado, rellenado y disolución de los ingredientes, según sea apropiado, para proporcionar los productos orales o parenterales deseados.

Las dosis de los compuestos activos farmacéuticos de la presente invención en una forma farmacéutica unitaria como se ha descrito anteriormente serán una cantidad eficaz no tóxica seleccionada preferentemente dentro del intervalo de 0,001 - 500 mg/kg de compuesto activo, preferentemente de 0,01 - 100 mg/kg. Cuando se trata a un paciente humano que necesita un inhibidor de DNMT1, la dosis seleccionada se administra preferentemente 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen por vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y de manera continua mediante infusión. Las formas farmacéuticas unitarias orales para administración a seres humanos contienen preferentemente de 0,5 a 3500 mg de compuesto activo. De manera adecuada, las formas farmacéuticas unitarias orales para administración a seres humanos contienen preferentemente de 0,5 a 1.000 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, ya que emplea dosis menores. Sin embargo, también puede usarse administración parenteral a altas dosis cuando sea seguro y conveniente para el paciente.

Las dosis óptimas que se van a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia y variarán dependiendo del inhibidor de DMNT1 particular empleado, la fuerza de la preparación, el modo de administración y de la progresión de la patología. Puede ser necesario ajustar las dosis debido a factores adicionales que dependen del paciente particular que se esté tratando, entre los que se incluyen la edad, el peso y la dieta del paciente y el tiempo de administración.

Los métodos de la presente invención para inducir una actividad inhibidora de DNMT1 en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprenden administrar a un sujeto

que necesite dicha actividad una cantidad eficaz para inhibir a DNMT1 de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

La invención también posibilita el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso como inhibidor de DNMT1.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer y de síndromes precancerosos.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer o síndromes precancerosos.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una beta hemoglobinopatía, tal como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes o beta talasemia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una beta hemoglobinopatía, tal como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes o beta talasemia.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso como inhibidor de DNMT1 que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden administrarse junto con principios activos adicionales, tales como otros compuestos conocidos para tratar el cáncer o compuestos que se sabe que son útiles cuando se usan en combinación con un inhibidor de DNMT1.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,5 a 1.000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,5 a 1.000 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

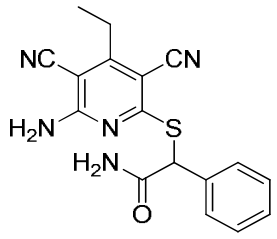
Sin abundar en más detalles, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Por lo tanto, los ejemplos a continuación han de interpretarse como meramente ilustrativos y de ningún modo como una limitación del alcance de la presente invención.

## EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, si no proporcionar una guía al técnico experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el técnico experto apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

### Ejemplo 1:

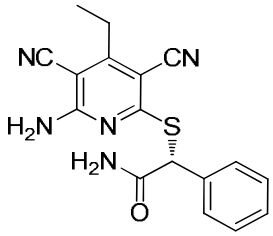
### 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida




Este compuesto se adquirió de un proveedor comercial; CAS 184530-72-1. Este compuesto también puede prepararse de acuerdo con el método de V. D. Dyachenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 32, N.º 8, 1996.

**Ejemplo 2:**

**(R)-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida**

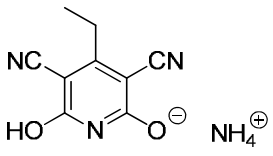


Se disolvió 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida racémica (39 mg) en porciones de 4 mg en 1000 volúmenes usando 1,30 ml de metanol en ebullición con tratamiento de ultrasonidos, seguido de 1,30 ml de etanol, seguido de 1,30 ml de n-heptano por cada 4 mg. Se realizaron aproximadamente 10 preps. quirales a 4 mg cada una (cada una 4 ml). La muestra se resolvió por HPLC quiral usando un Chiralpack, IC, 5 micrómetros, (21 mm x 250 mm) eluyendo con 70:30 de n-heptano: metanol (20 ml/min). Se recogieron un total de aproximadamente 300 ml de solución de producto que se concentraron casi a sequedad y después el producto se secó a 40 ºC a alto vacío para proporcionar (R)-2-[(3,5-diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (18 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 338,3 $[M+H]^+$. Pureza quiral 98 % ee. Rotación óptica: –336 grados (C = 0,1, DMSO-$d_6$, 23 ºC). RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,27-7,40 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 2,69 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 3:**

**2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

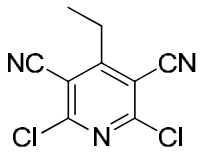
**Etapa 1: 3,5-Diciano-4-etil-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio**



A una solución de 2-cianoacetamida (28,6 g, 0,34 mol) en agua (190 ml) se añadió hidróxido de amonio (25 %, acuoso, 10 ml) y propionaldehído (10 g, 0,17 mol). Después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con

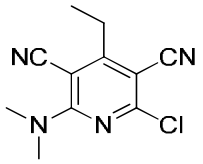
metanol frío, después se secó a presión reducida para dar 3,5-diciano-4-etil-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio (12 g, 34,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 187,9 $[M]^-$.

**Etapa 2: 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



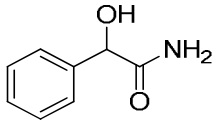
Se añadió lentamente 3,5-diciano-4-etil-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio (12 g, 58,2 mmol) a $POCl_3$ (100 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se agitó a 150 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada por hielo. El sólido se filtró y se secó para dar 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (10,8 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,13 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

**Etapa 3: 2-Cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 4,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 2,2 ml, 4,44 mmol) y trietilamina (0,62 ml, 4,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluída con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 para dar 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (900 mg, 87 %). CLEM m/z = 234,9 $[M+H]^+$.

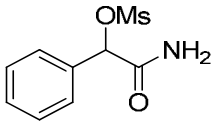
**Etapa 4: 2-hidroxi-2-fenilacetamida**



A una solución de ácido 2-hidroxi-2-fenilacético (20 g, 0,13mol) en MeOH (140 ml) se añadió gota a gota $CH_3COCl$ (27,9 g, 0,36 mol). Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución resultante se concentró para dar un sólido, que se

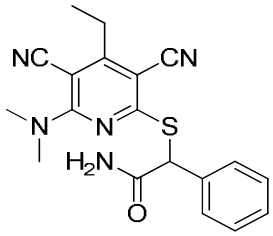
disolvió en MeOH (60 ml). Se añadió $NH_3$•$H_2O$ (140 ml). La mezcla se agitó a 4 ºC durante 18 horas. La mezcla se concentró para dar 2-hidroxi-2-fenilacetamida (20 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 152,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo**




A una solución de 2-hidroxi-2-fenilacetamida (20 g, 0,13 mmol) en $CH_3$-CN (400 ml) se añadió trietilamina (36 ml, 0,26 mmol) y MsCl (18,2 g, 0,16 mol). Después, la mezcla se agitó a 40 ºC durante 6 horas. El disolvente se retiró y el residuo se resolvió con DCM y $H_2O$, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (15 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 247 $[M+Na]^+$.

**Etapa 6: 2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

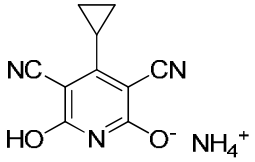



Una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (450 mg, 1,92 mmol) y KSAc (263 mg, 2,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (528 mg, 1,06 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 3,84 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluída con DCM:MeOH = 20:1) para dar 2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (400 mg, 57 %). CLEM m/z = 365,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 6,55 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 4:

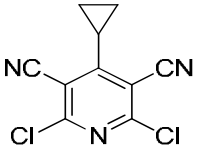
## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio**



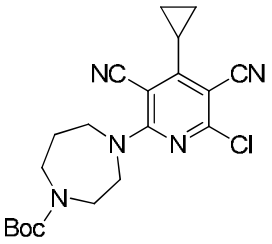
A una mezcla de ciclopropanocarbaldehído (47,3 g, 562 mmol) en $H_2O$ (320 ml) se añadió $NH_3 \cdot H_2O$ (16 ml) y 2-cianoacetamida (20 g, 285 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con MeOH frío para dar 3,5-diciano-4-ciclopropil-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio en forma de un sólido de color blanco (20 g, 32 %). CLEM m/z = 199,9 $[M]^-$.

**Etapa 2: 2,6-Dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadió 3,5-diciano-4-ciclopropil-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio (20 g, 91,7 mmol) a $POCl_3$ (500 ml), después la mezcla se agitó a 150 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se vertió en agua enfriada por hielo. El sólido formado se filtró, se lavó con agua, se secó para dar 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (21 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,36 – 2,27 (m, 1H), 1,51 – 1,44 (m, 4H).

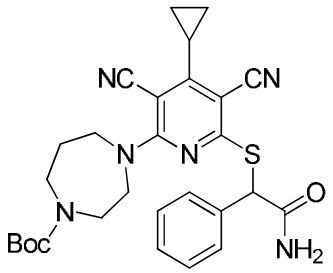
**Etapa 3: 4-(6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (2,37 g, 10 mmol) en N.N-dimetilformamida (50 ml) se añadió 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 10 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para dar 4-(6-cloro-3,5-diciano-

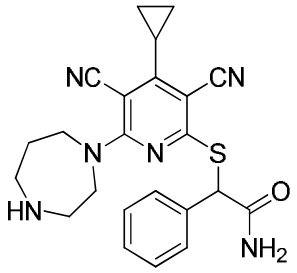
4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,4 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 424,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**




Se agitaron 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,5 mmol) y KSAc (205 mg, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 377 mg, 1,6 mmol), seguido de trietilamina (0,42 ml, 3 mmol), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, el sólido se agitó, se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con éter de petróleo:acetato de etilo = 2:3) para dar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 533,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

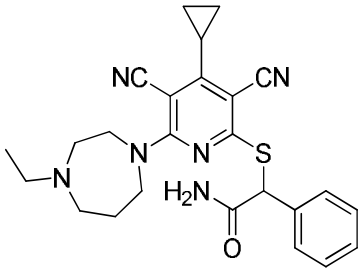



A una solución de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con DCM:MeOH = 10:1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (170 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 433,0

$[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 – 7,33 (m, 5H), 6,66 (s a, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,10 – 3,88 (m, 4H), 3,19 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 4H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,15 – 1,06 (m, 2H).

**Ejemplo 5:**

**2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

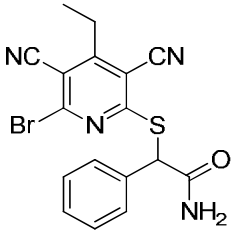



A una solución de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 5, 120 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se añadió $CH_3CHO$ (37 mg, 0,84 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (119 mg, 0,56 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con DCM:MeOH = 10:1) para dar 2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (17 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 460,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,31 (m, 5H), 6,64 (s a, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,08 – 3,84 (m, 4H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,75 – 2,58 (m, 4H), 2,15 – 2,01 (m, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 2H), 1,15 - 1,04 (m, 5H).

**Ejemplo 6:**

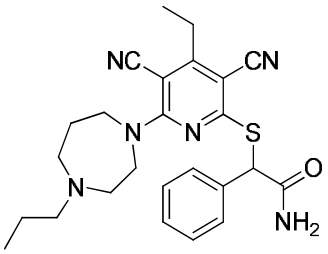
**2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida**



Una suspensión agitada de 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 2, 150 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo seco (8 ml) se trató con bromuro de cobre (II) (168 mg, 0,75 mmol) y *terc*-butilnitrito (0,09 ml, 0,78 mmol), después se calentó a 70 ºC durante 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente, se cargó en seco sobre $SiO_2$ (1 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) eluyendo con 20-100 % de EtOAc/isohexano para dar 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (55 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 401,0 $[M–H]^-$.

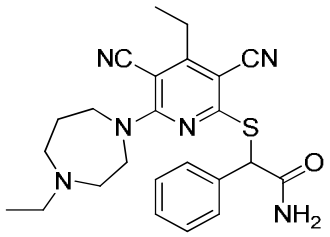
**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (31 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 1-propil-1,4-diazepano (0,03 ml, 0,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla del producto se concentró y se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH, 0-0,1 % de $NH_3/CH_2Cl_2$) y se trituró con éter dietílico para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (27 mg, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 461,2 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 3,89 (s a, 4H), 2,77 (c, J=7,4 Hz, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,17 (m, 2H), 1,91 (s a, 2H), 1,42 (s a, 2H), 1,20 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,83 (t a, J=7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 7:

## 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

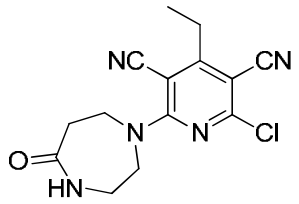


Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 32 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con N-etilhomopiperazinilo (0,03 ml, 0,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla del producto se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH, 0-0,1 % de $NH_3/CH_2Cl_2$) para formar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (33 mg, rendimiento de 94 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 447,2 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,09 - 3,79 (m, 4H), 3,02 - 2,64 (m, 8H), 2,02 (s a, 2H), 1,22 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,08 (t a, J=6,8 Hz, 3H).

## Ejemplo 8:

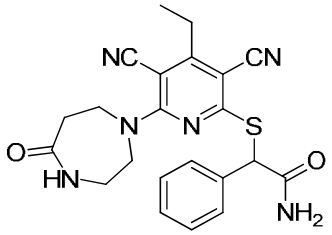
## 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

**Etapa 1: Cloro-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridina-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 225 mg, 1 mmol) y trietilamina (202 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota 1,4-diazepan-5-ona (114 mg, 1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de HCl (6 N), después se extrajo con diclorometano (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para proporcionar cloro-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (150 mg, 50 %). CLEM m/z = 304 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

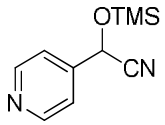


A una solución agitada de tioacetato potásico (114 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió gota a gota una solución de cloro-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (150 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición de carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 344 mg, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de HCl (1 N, 60 ml), después se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (85 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,23 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 5,53 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

## Ejemplo 9:

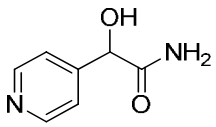
## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(piridin-4-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo**



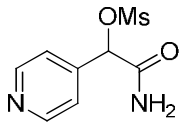
Una mezcla de isonicotinaldehído (3,5 g, 32,7 mmol), TMS-CN (163,3 mmol) en $CHCl_3$ (50 ml) se agitó a 50 ºC durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 para dar 2-(piridin-4-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (1,8 g, rendimiento de 22 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM m/z = 207 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-hidroxi-2-(piridin-4-il)acetamida**



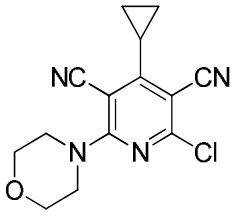
A una solución en agitación de $H_2SO_4$ conc. (90 %, 10 ml) se añadió 2-(piridin-4-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (1,8 g, 8,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se vertió en agua enfriada con hielo y se hizo básica con $NH_3 \bullet H_2O$ a pH 9. La solución se concentró, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con $CH_2Cl_2$/ MeOH (30/1) para dar 2-hidroxi-2-(piridin-4-il)acetamida (900 mg, rendimiento 53 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 153 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo**



A una mezcla en agitación de 2-hidroxi-2-(piridin-4-il)acetamida (900 mg, 5,91 mmol) $Et_3N$ (1,79 g, 17,7 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió MsCl (745 mg, 6,5 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH (70/10) para dar metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (800 mg, rendimiento de 59 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 231 $[M+H]^+$.

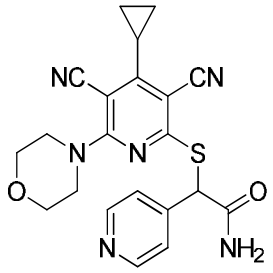
**Etapa 4: 2-cloro-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (10 g, 42,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió morfolina (3,7 g, 42,2 mmol) y trietilamina (4,3 g,

42,2 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-3,5-dicarbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (9,3 g, rendimiento de 77 %). CLEM m/z = 289 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**

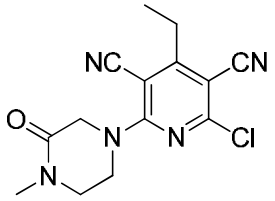



Una mezcla de 2-cloro-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 0,69 mmol), KSAc (788 mg, 0,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (191 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (209 mg, 202 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH (50/1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida (100 mg, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 421 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,58 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 2H), 8,04 (s a, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,71 – 3,56 (m, 4H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,16 – 1,07 (m, 2H), 1,02 – 0,93 (m, 2H).

## Ejemplo 10

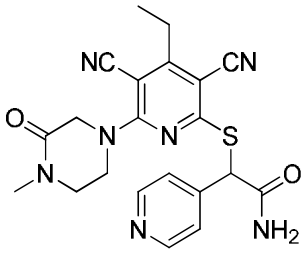
## 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 2-cloro-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 226 mg, 1,000 mmol), 1-metilpiperazin-2-ona (114 mg, 1,000 mmol) y trietilamina (0,167 ml, 1,200 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para dar el producto deseado (270 mg, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 304,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida**

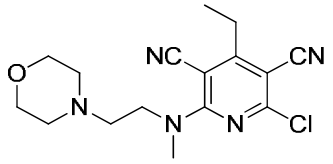


Una solución de tioacetato potásico (122 mg, 1,067 mmol), 2-cloro-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 9, etapa 3, 270 mg, 0,889 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (246 mg, 1,067 mmol) y trietilamina (0,248 ml, 1,778 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (30/1) para dar 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida (50 mg, rendimiento de 13 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,64 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,25 (s a, 1H), 6,14 (s a, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 56,9; 17,3 Hz, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 11

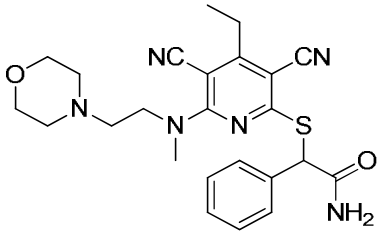
## 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-cloro-4-etil-6-(metil(2-morfolinoetil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,327 mmol) y N-metil-2-morfolinoetanamina (191 mg, 1,327 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió $Et_3N$ (0,185 ml, 1,327 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (320 mg, rendimiento de 72 %) en forma de un sólido pálido. CLEM m/z = 334 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida**



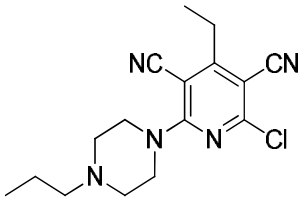
Una solución de tioacetato potásico (82 mg, 0,719 mmol), 2-cloro-4-etil-6-(metil(2-morfolinoetil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 0,599 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 165 mg, 0,719 mmol) y trietilamina (0,167 ml, 1,198 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice

eluyendo con DCM/MeOH (30/1) para dar 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida (75 mg, rendimiento de 27 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 465,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,32 (m, 5H), 6,98 (s a, 1H), 5,84 (s a, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 3,78 – 3,60 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,62 – 2,45 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 12

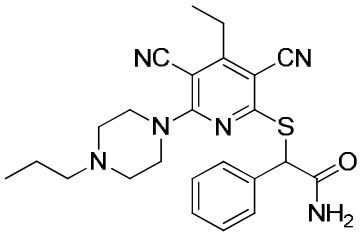
## 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-cloro-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,32 mmol), hidrocloruro de 1-propilpiperazinilo (217,8 mg, 1,32 mmol) y $Et_3N$ (133,3 mg, 1,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml), después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó y se concentró para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (310 mg, 74 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 318,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

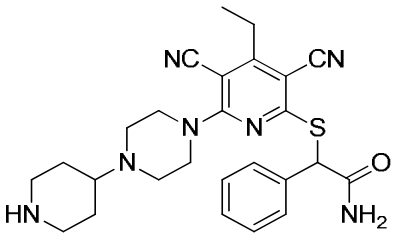


Una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (310 mg, 0,97 mmol) y KSAc (134 mg, 1,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 268 mg, 0,97 mmol) y $Et_3N$

(196 mg, 1,94 mmol) en N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2$:MeOH 20:1) para dar 2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (100 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 488,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 3H), 6,51 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 4H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 – 2,50 (m, 4H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 13:**

**2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**



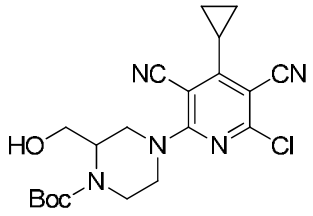

A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 28 mg, 0,0700 mmol) y 4-piperazin-1-ilpiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,68 mg, 0,0800 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (19,4 µl, 0,1400 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas. Se añadieron más 4-piperazin-1-ilpiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,6 mg. 0,25 equiv.) y $Et_3N$ (9,7 µl, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) usando 0 - 10 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 25 mg de un residuo incoloro. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trituró con $Et_2O$ y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar un polvo de color blanquecino, que se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(4-piperidil)piperazin-1-il]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (12 mg, 0,0245 mmol, 35 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 488,3 $[M–H]^–$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$)

δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,96 - 2,61 (m, 6H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,48 - 2,16 (m, 1H), 1,81 (d a, J = 12,4 Hz, 2H), 1,54 (s a, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 14

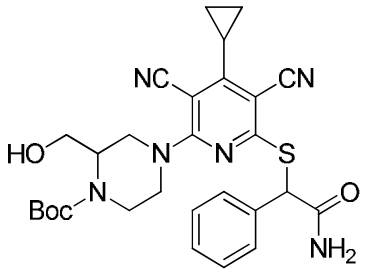
## 2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato**




A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 238 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (216 mg, 1 mmol), seguido de $Et_3N$ (101 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con 50:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH para dar 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato (260 mg, 82 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 318,0 $[M+H–Boc]^+$.

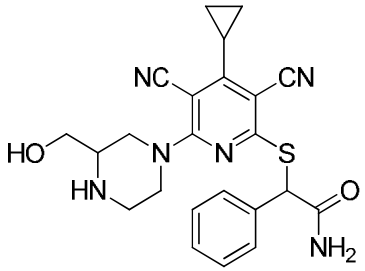
**Etapa 2: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**




Una solución de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,62 mmol) y KSAc (85 mg, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se

añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 170 mg, 0,74 mmol) y $Et_3N$ (125 mg, 1,24 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 570,7 $[M+Na]^+$.

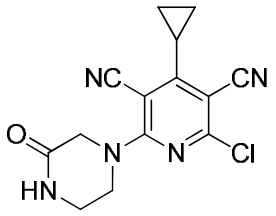
**Etapa 3: 2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**




A una solución de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,61 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se concentró al vacío, se basificó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar 2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida (90 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 448,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,31 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 4,69 – 4,44 (m, 2H), 3,72 – 3,55 (m, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,21 – 2,89 (m, 4H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 2H), 1,15 – 1,05 (m, 2H).

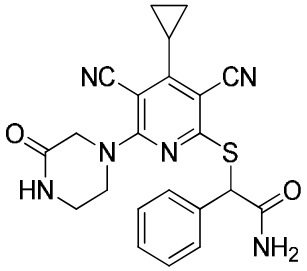
## Ejemplo 15:
## 2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 237 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió piperazin-2-ona (100 mg, 1 mmol), seguido de $Et_3N$ (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (290 mg, 96 %). CLEM m/z = 301,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

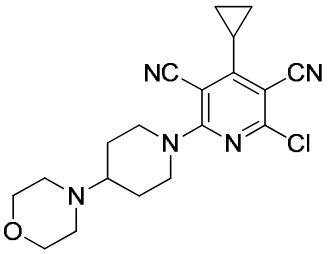


Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (290 mg, 0,96 mmol) y KSAc (132 mg, 1,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 265 mg, 1,16 mmol) y $Et_3N$ (0,27 ml, 1,92 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH:DCM = 10:1) para dar 2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (48 mg, 12 %). CLEM m/z = 432,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 4,48 (c, J = 17,8 Hz, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 3,50 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 2H), 1,14 – 1,06 (m, 2H).

## Ejemplo 16

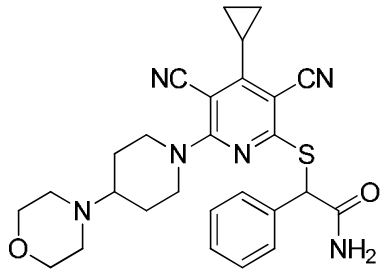
## 2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 238 mg, 1 mmol), dihidrocloruro de 4-(piperidin-4-il)morfolina (115 mg, 1 mmol) y $Et_3N$ (303 mg, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (320 mg, 86 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 372,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**

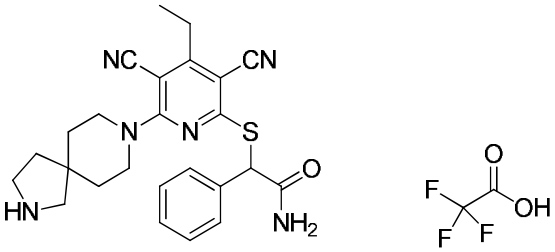


Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (320 mg, 0,86 mmol) y KSAc (117 mg,1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 236 mg, 1,03 mmol) y $Et_3N$ (174 mg, 1,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2$:MeOH = 50:1) para dar 2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida (130 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 502,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 6,57 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,65 (d, J =

14,1 Hz, 2H), 3,82 – 3,70 (m, 4H), 3,19 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 2,66 – 2,45 (m, 5H), 2,13 – 2,02 (m, 3H), 1,70 – 1,59 (m, 2H), 1,32 – 1,27 (m, 2H), 1,19 – 1,14 (m, 2H).

**Ejemplo 17**

**2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético**

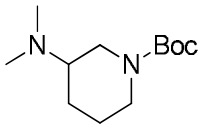


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) e hidrocloruro de 2,8-diazaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo (23 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,03 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) usando 0-10 % de MeOH en $CH_2Cl_2$ como eluyente. El residuo resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ (2 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,73 mmol) y la mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se trituró con éter dietílico, se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (38 mg, rendimiento de 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 459,3 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,79 (s a, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,30 - 3,98 (m, 2H), 3,91 - 3,60 (m, 2H), 3,43 - 3,12 (m, 4H), 2,78 (c, J=7,5 Hz, 2H), 2,11 - 1,81 (m, 6H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 18:**

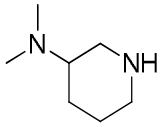
**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 3-(dimetilamino)piperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**



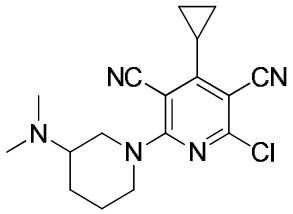

A una solución de 3-oxopiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (3,8 ml, 2 M, 7,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,06 g, 5 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2$:MeOH = 10:1) para dar 3-(dimetilamino)piperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 229,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N,N-dimetilpiperidin-3-amina**




A una solución de 3-(dimetilamino)piperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,19 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar N,N-dimetilpiperidin-3-amina (250 mg). CLEM m/z = 129,1 $[M+H]^+$.

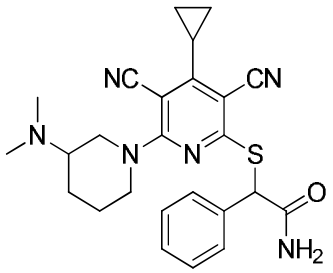
**Etapa 3: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 236 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió N,N-dimetilpiperidin-3-amina (128 mg, 1 mmol), seguido de trietilamina (0,14 ml 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2$:acetato de etilo = 1:1) para dar 2-cloro-4-ciclopropil-

6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (190 mg, 58 %). CLEM m/z = 329,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

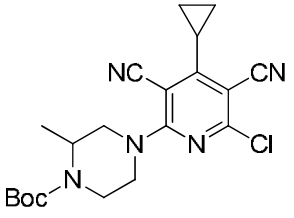


Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (190 mg, 0,58 mmol) y KSAc (80 mg, 0,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 159 mg, 0,7 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (132 mg, 49 %). CLEM m/z = 460,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,89 – 4,76 (m, 1H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,68 – 1,45 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 2H), 1,19 – 1,07 (m, 2H).

## Ejemplo 19:

## 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

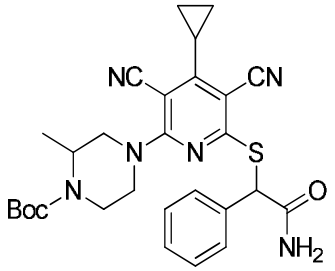
**Etapa 1: 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-metilpiperazinil-1-carboxilato**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 236 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió 2-metilpiperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 1 mmol), seguido de trietilamina (0,14

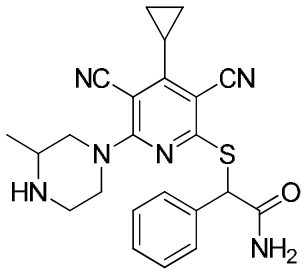
ml,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno para dar 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-metilpiperazinil-1-carboxilato (330 mg, 82 %). CLEM m/z = 301,9 $[M+H–Boc]^+$.

**Etapa 2: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-metilpiperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**




Una solución de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-metilpiperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,82 mmol) y KSAc (113 mg, 0,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 226 mg, 0,99 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,64 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-metilpiperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 64 %). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 6,58 – 6,48 (m, 1H), 5,62 (s a, 1H), 5,40 – 5,35 (m, 1H), 4,49 – 4,27 (m, 3H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,43 – 3,27 (m, 2H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,35 – 1,28 (m, 2H), 1,27 – 1,22 (m, 3H), 1,21 – 1,11 (m, 2H).

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

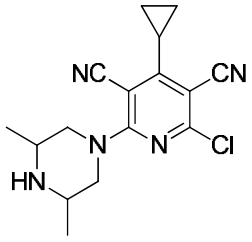


A una solución de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-2-metilpiperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío, se basificó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (194,5 mg, 86 %). CLEM m/z = 432,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,82 – 5,72 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 2H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 2,99 – 2,78 (m, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,20 – 1,09 (m, 5H).

## Ejemplo 20:

## 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

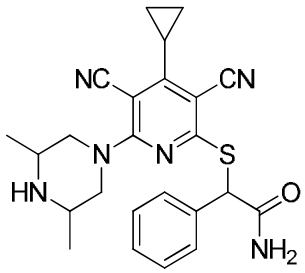
**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 237 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió 2,6-dimetilpiperazinilo (114 mg, 1 mmol), seguido de trietilamina (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-

(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (280 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 316,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

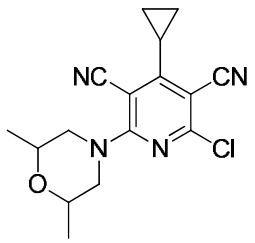


Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (280 mg, 0,89 mmol) y KSAc (122 mg, 1,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 245 mg, 1,07 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,78 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2$:MeOH 10:1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (43 mg, 11 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 446,6 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 6,55 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 2H), 3,10 – 2,75 (m, 4H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,37 – 1,18 (m, 8H), 1,18 – 1,11 (m, 2H). 1H no observado.

## Ejemplo 21:

## 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

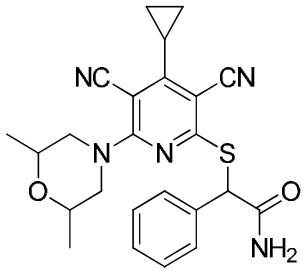
**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 238 mg, 1 mmol) 2,6-dimetilmorfolina (115 mg, 1 mmol) y trietilamina

(101 mg, 1 mmol) N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (280 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 317,0 $[M+H]^+$.

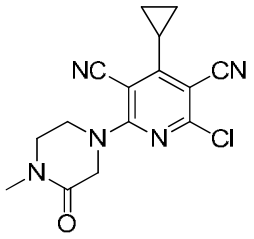
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (280 mg, 0,88 mmol) y KSAc (121 mg,1,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 242 mg, 1,06 mmol) y trietilamina (178 mg, 1,76 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (120 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 447,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 6,51 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,36 – 1,22 (m, 8H), 1,18 – 1,12 (m, 2H).

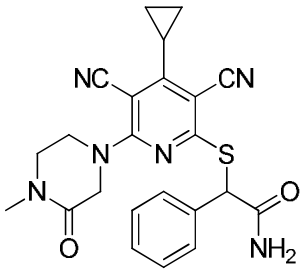
## Ejemplo 22:
## 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 238 mg, 1 mmol) 1-metilpiperazin-2-ona (114 mg, 1 mmol) y trietilamina (121 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (260 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 315,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

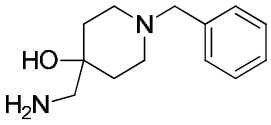


Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (260 mg, 0,82 mmol) y KSAc (122 mg,1,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 244 mg, 1,07 mmol) y trietilamina (166 mg, 1,64 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (110 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 446,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 3H), 6,87 (s a, 1H), 5,76 (s a, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,52 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

**Ejemplo 23:**

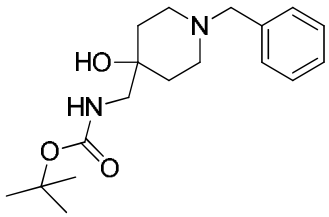
**2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 4-(Aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol**



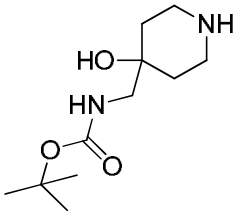
A una solución preenfriada (20 ºC) de 1-bencilpiperidin-4-ona (1,0 g, 5,3 mmol) y trietilamina (0,15 ml 1,1 mmol) se añadió TMS-CN (0,63 g, 6,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añadió cuidadosamente a una mezcla de $LiAlH_4$ (0,23 g, 6,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (0,23 ml), seguido de una solución de NaOH (1 N, 0,23 ml) y agua (0,46 ml). La mezcla se agitó durante una noche, después se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (1,2 g). CLEM m/z = 221,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: ((1-Bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**



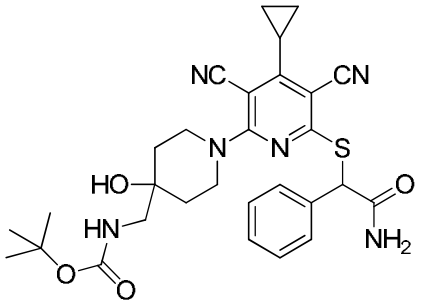
A una solución de 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (1,2 g, en bruto) en diclorometano (25 ml) se añadió $(Boc)_2O$ (1,4 g, 6,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo (2:1) para dar para dar ((1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 71 %). RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 4,92 (s a, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 2,49 – 2,29 (m, 3H), 1,72 – 1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

**Etapa 3: ((4-Hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de ((1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 2,5 mmol) en etanol (25 ml) se añadieron hidrato de hidrazina (0,25 ml, 5 mmol) y Pd/C (280 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar para dar ((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 70 %). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,08 (s a, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 2H), 2,45 (s a, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

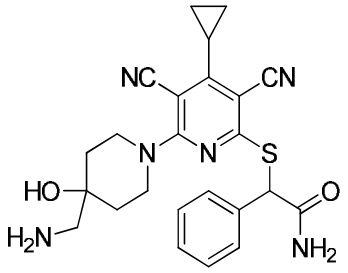
**Etapa 4: ((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 237 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió ((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 1 mmol), seguido de $Et_3N$ (0,14 ml 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de DCM:acetato de etilo) para proporcionar 300 mg de un residuo. Una solución del residuo y KSAc (96 mg, 0,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 191 mg, 0,84 mmol) y $Et_3N$ (0,19 ml, 1,4 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar

((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (233 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 562,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

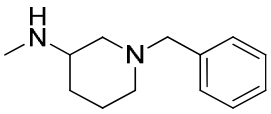


A una solución de ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (233 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH 10:1) para dar 2-((6-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (62,2 mg, 33 %). CLEM m/z = 462,7 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,54 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 17,5; 14,3 Hz, 2H), 3,56 (dd, J = 24,0; 10,7 Hz, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 4H), 1,27 – 1,20 (m, 2H), 1,11 – 1,05 (m, 2H). 5H no observado.

## Ejemplo 24

## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

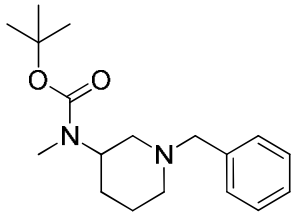
**Etapa 1: 1-bencil-N-metilpiperidin-3-amina**



A una solución de 1-bencilpiperidin-3-ona (1,0 g, 5,3 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió una solución de metilamina en tetrahidrofurano (5,3 ml, 2 M, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (2,2 g,

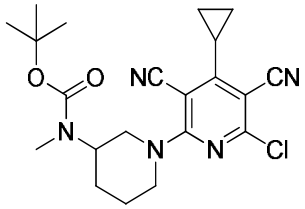
10,6 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó y se concentró al vacío para dar 1-bencil-N-metilpiperidin-3-amina (1,0 g, en bruto). CLEM m/z = 205,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (1-Bencilpiperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 1-bencil-N-metilpiperidin-3-amina (1,0 g) y trietilamina (1,36 ml, 9,8 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió $(Boc)_2O$ (1,26 g, 5,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar para dar (1-bencilpiperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g). CLEM m/z = 305,0 $[M+H]^+$.

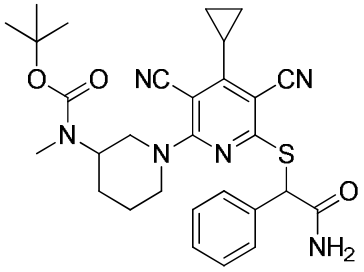
**Etapa 3: (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de ((1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 4,3 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd/C (130 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ (1 atm) durante una noche, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar metil(piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto en forma de un residuo. A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 236 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió metil(piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (214 mg del residuo en bruto anterior), seguido de trietilamina (0,14 ml 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por

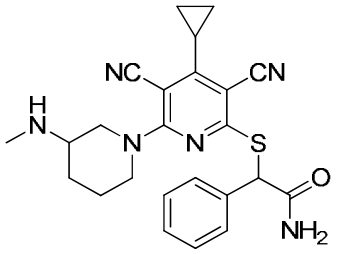
cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de diclorometano:acetato de etilo) para dar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 77 %). CLEM m/z = 315,8 $[M+H–Boc]^+$.

**Etapa 4: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo**



Una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 0,77 mmol) y KSAc (106 mg, 0,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 212 mg, 0,93 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,54 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de diclorometano:metanol) para dar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 60 %). CLEM m/z = 446,8 $[M+H–Boc]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



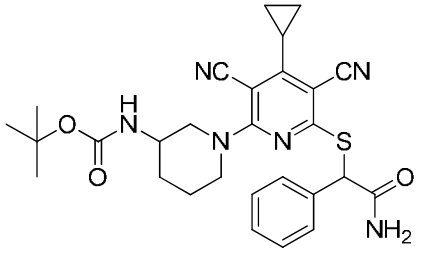
A una solución de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,46 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (20:1 de DCM:MeOH) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (180 mg, 88 %). CLEM m/z = 446,7 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,41 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,42 – 1,31 (m, 1H), 1,19 – 1,11 (m, 2H), 1,05 – 0,94 (m, 2H). 3H no observado.

## Ejemplo 25

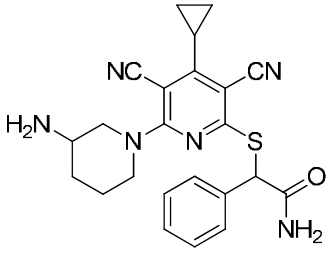
## 2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 236 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción y la mezcla resultante se filtró para proporcionar un sólido en bruto. Una solución del sólido en bruto (401 mg) y KSAc (137 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 275 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) a la reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano: acetato de etilo 1:1) para dar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamatode *terc*-butilo (230 mg, 43 %). CLEM m/z = 554,8 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

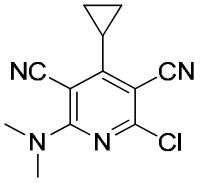


A una solución de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,43 ml), en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se concentró y se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con 10:1 de DCM:MeOH) para dar 2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (180,5 mg, 92 %). CLEM m/z = 432,7 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 5,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,07 – 2,84 (m, 2H), 2,18 – 2,03 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 2H), 1,15 – 1,04 (m, 2H). 4H no observado.

**Ejemplo 26:**

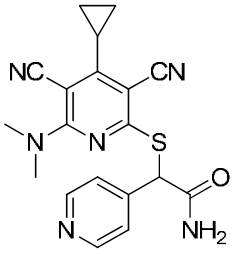
**2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**

**Etapa 1: 2-cloro-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 4,8 g, 20,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 10 ml, 20,3 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (4,6 g, 92 %) en forma de un sólido de color rosa. CLEM m/z = 246,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**

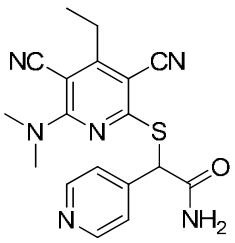


Una mezcla de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (400 mg, 1,62 ml), KSAc (221 mg, 1,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (síntesis descrita en el ejemplo 9, etapa 3, 448 mg, 1,94 mmol), $Et_3N$ (327 mg, 3,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida (220 mg, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 378,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,27 (s, 6H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,19 – 1,08 (m, 2H), 0,98 – 0,88 (m, 2H).

## Ejemplo 27:

## 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida

**2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**



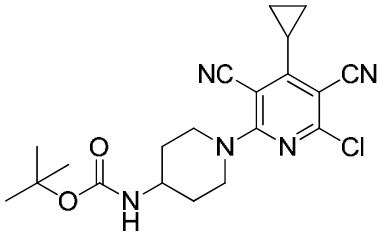
Una mezcla de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 234,7 mg, 1 mmol), KSAc (137 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida

(10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (síntesis descrita en el ejemplo 9, etapa 3, 276 mg, 1,2 mmol), trietilamina (202 mg, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano:metanol para dar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida (120 mg, rendimiento de 33 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 366,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,57 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,07 (s a, 1H), 7,53 (dd, J = 4,5; 1,5 Hz, 2H), 7,49 (s a, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,30 (s, 6H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 28:

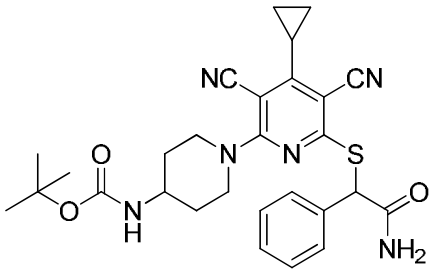
## 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



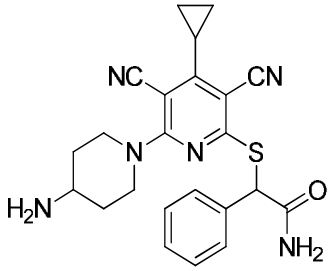

A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 236 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se secó para dar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (390 mg, 97 %). CLEM m/z = 423,7 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 390 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió KSAc (133 mg, 117 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (267 mg, 1,17 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,94 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la reacción, el sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con DCM:MeOH = 20:1) para dar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (36 mg). CLEM m/z = 476,7 $[M+H–isobutileno]^+$ (principal), 554,7 $[M+Na]^+$ (menor).

**Etapa 3: 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



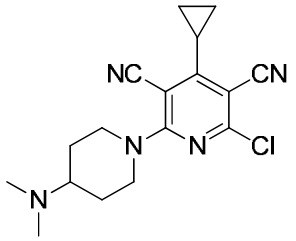
Una mezcla de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (360 mg, 0,68 mmol), en DCM (7 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con DCM:MeOH = 10:1) para dar (200 mg, 68 %). CLEM m/z = 432,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 6,54 (s a, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 3,10 –

3,00 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,94 (m, 2H), 1,79 (s a, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,18 – 1,11 (m, 2H).

## Ejemplo 29:

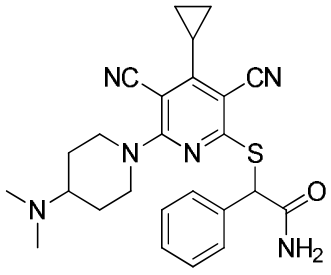
## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 200 mg, 0,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) se añadió N,N-dimetilpiperidin-4-amina (108 mg, 0,85 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se secó para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (210 mg, rendimiento de 75 %). CLEM m/z = 330,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



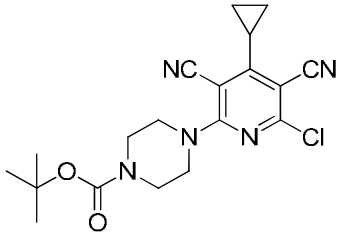

Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (210 mg, 0,64 mmol) y KSAc (88 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 176 mg, 0,77 mmol) y trietilamina (0,81 ml, 1,28 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la reacción, el sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna

ultrarrápida (eluída con DCM:MeOH = 20:1) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (180 mg, rendimiento de 61 %). CLEM m/z = 460,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 6,54 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 3,19 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,14 – 2,01 (m, 3H), 1,65 – 1,58 (m, 2H), 1,34 – 1,27 (m, 2H), 1,20 – 1,13 (m, 2H).

**Ejemplo 30:**

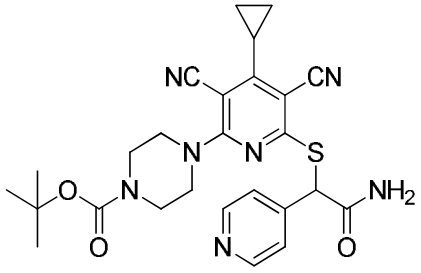
**2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**

**Etapa 1: 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**



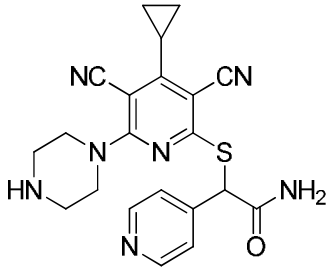
Una mezcla de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 1,0 g, 4,2 mmol), piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (782 mg, 4,2 mmol) y $Et_3N$ (424 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 288,0 $[M+H-Boc]^+$.

**Etapa 2: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Una solución de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,03 mmol) y tioacetato potásico (142 mg, 1,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (síntesis descrita en el ejemplo 9, etapa 3, 285 mg, 1,24 mmol) y $Et_3N$ (208 mg, 2,06 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:70 de MeOH:$CH_2Cl_2$) para dar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 519,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**

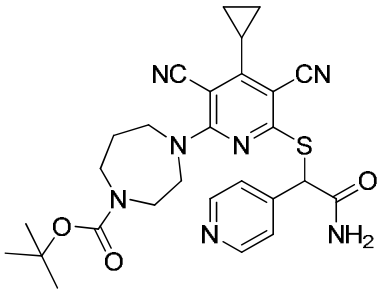



Una mezcla de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (5) (380 mg, 0,73 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrarse la mezcla de reacción, el residuo restante se vertió en agua (50 ml), se hizo básico con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:30 de MeOH:DCM) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida (110 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 442,0 $[M+Na]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,57 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,09 (s a, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,81 – 3,65 (m, 4H), 3,34 (s a, 1H), 2,89 – 2,68 (m, 4H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,18 – 1,07 (m, 2H), 1,00 – 0,93 (m, 2H).

## Ejemplo 31:

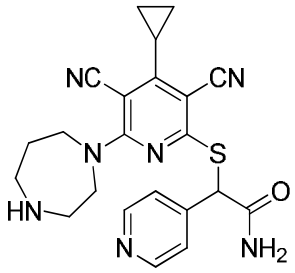
## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Una mezcla de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 3, 402 mg, 1,0 mmol) y tioacetato potásico (137 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (síntesis descrita en el ejemplo 9, etapa 3, 345 mg, 1,5 mmol) y $Et_3N$ (202 mg, 2,0 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:80 de MeOH:$CH_2Cl_2$) para dar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 533,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**

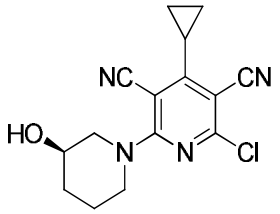


Una mezcla de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 0,71 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrarse la mezcla de reacción, el residuo restante se vertió en agua (50 ml), se hizo básico con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:30 de MeOH:DCM) para dar 2-((3,5-diciano-

4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida (120 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 433,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,10 (s a, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 4H), 3,33 (s a, 1H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,18 – 1,09 (m, 2H), 0,98 – 0,92 (m, 2H).

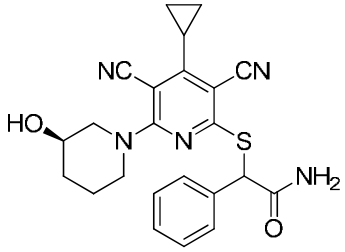
## Ejemplo 32:
## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (R)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 237 mg, 0,995 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron (R)-piperidin-3-ol (101 mg, 0,995 mmol) y $Et_3N$ (0,139 ml, 0,995 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. Después de diluir la reacción con agua, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno para dar (R)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (275 mg, 91 %). CLEM m/z = 303,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



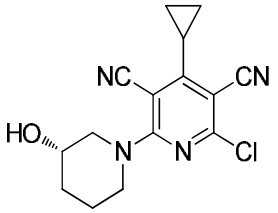
Una solución de (R)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (275 mg, 0,908 mmol) y tioacetato potásico (124 mg, 1,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron trietilamina (0,253 ml, 1,817 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 250 mg, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. Después de diluir la reacción con agua, el sólido precipitado se recogió por

filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:20 de MeOH:DCM) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (80 mg, 20 %). CLEM m/z = 434,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 6,93 – 6,79 (m, 1H), 5,83 – 5,68 (m, 1H), 5,28 – 5,20 (m, 1H), 4,65 – 4,44 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 0,5H), 3,94 – 3,87 (m, 1,5H), 3,81 – 3,75 (m, 0,5H), 3,66 – 3,55 (m, 0,5H), 3,48 – 3,38 (m, 0,5H), 3,07 – 2,99 (m, 0,5H), 2,29 (s a, 1H), 2,12 – 1,89 (m, 3H), 1,78 – 1,48 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 2H), 1,20 – 1,08 (m, 2H).

**Ejemplo 33:**

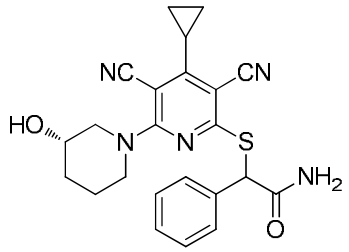
**2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: (S)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 237 mg, 0,995 mmol), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron (S)-piperidin-3-ol (101 mg, 0,995 mmol) y trietilamina (0,139 ml, 0,995 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. Después de diluir la reacción con agua, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar (S)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (275 mg, 91 %). CLEM m/z = 303,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**



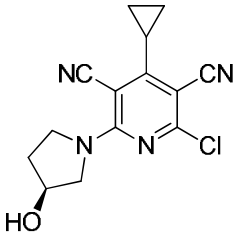

Una solución de (S)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (275 mg, 0,908 mmol) y tioacetato potásico (124 mg, 1,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron trietilamina (0,253 ml, 1,817 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en

el ejemplo 3, etapa 5, 250 mg, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. Después de diluir la reacción con agua, el sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:20 de MeOH:DCM) para dar 2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida (110 mg, 28 %). CLEM m/z = 434,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 6,92 – 6,79 (m, 1H), 5,77 – 5,64 (m, 1H), 5,28 – 5,21 (m, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 0,5H), 3,95 – 3,88 (m, 1,5H), 3,81 – 3,75 (m, 0,5H), 3,65 – 3,56 (m, 0,5H), 3,49 – 3,39 (m, 0,5H), 3,07 – 2,99 (m, 0,5H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,79 – 1,54 (m, 2H), 1,32 – 1,24 (m, 2H), 1,20 – 1,08 (m, 2H).

## Ejemplo 34:

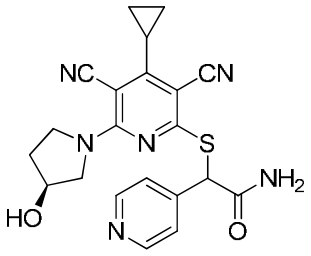
## 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: (S)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




Una mezcla de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 400 mg, 1,68 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (146 mg, 1,68 mmol) y trietilamina (170 mg, 1,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:80 de MeOH:$CH_2Cl_2$) para dar (S)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (320 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 288,9 $[M+H]^+$.

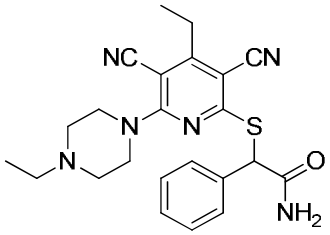
**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida**



Una solución de (S)-2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (320 mg, 1,11 mmol) y tioacetato potásico (152 mg, 1,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-4-il)etilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 306 mg, 1,33 mmol) y $Et_3N$ (224 mg, 2,22 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:40 de MeOH:$CH_2Cl_2$) para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida (180 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 420,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,10 – 3,72 (m, 4H), 2,16 – 2,02 (m, 3H), 1,27 – 1,18 (m, 2H), 1,12 – 1,00 (m, 2H). 3H no observado.

**Ejemplo 35:**

**2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



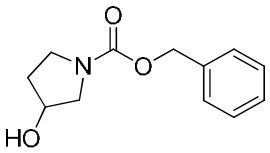
Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 16 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 1-etilpiperazinilo (0,011 ml, 0,089 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g; 0-10 % de MeOH, 0-1 % de $NH_3/CH_2Cl_2$) para dar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (14 mg, 81 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz,

DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,52 (d a, J = 6,9 Hz, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 4H), 2,84 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,32 (m, 6H), 1,20 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 36:**

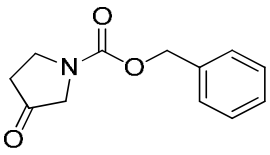
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 3-Hidroxipirrolidinil-1-carboxilato de bencilo**



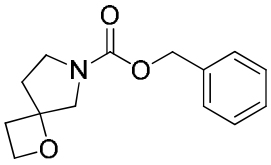
A una solución de pirrolidin-3-ol (10,45 g, 120,1 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (24,6 g, 144 mmol) y trietilamina (24,3 g, 240,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar la reacción, el material restante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (60 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (60 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 3-hidroxipirrolidinil-1-carboxilato de bencilo (15,2 g, 57 %) en forma de una goma incolora. CLEM m/z = 222,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 3-Oxopirrolidinil-1-carboxilato de bencilo**



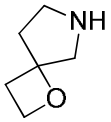
Una mezcla de 3-hidroxipirrolidinil-1-carboxilato de bencilo (14 g, 63,3 mmol) e IBX (21,3 g, 76 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó a 70 ºC durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 3-oxopirrolidinil-1-carboxilato de bencilo (11 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,46 - 7,25 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 4H), 2,57 (s, 2H).

**Etapa 3: 1-Oxa-6-azaespiro[3,4]octano-6-carboxilato de bencilo**



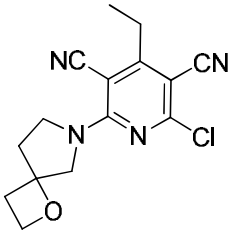
A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (25,86 g, 117,5 mmol) en *terc*-butanol (78 ml) se añadió *terc*-butanolato potásico (11,6 g, 103,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 1 hora y después se añadió 3-oxopirrolidinil-1-carboxilato de bencilo (10,3 g, 47 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 48 horas más. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano-6-carboxilato de bencilo (1,5 g, 12 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM m/z = 248,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 1-Oxa-6-azaespiro[3,4]octano**



Una mezcla de 1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano-6-carboxilato de bencilo (1 g, 4 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (100 mg) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de diclorometano:metanol) para dar 1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (700 mg, en bruto) en forma de un aceite incoloro. CLEM m/z = 114,0 $[M+H]^+$.

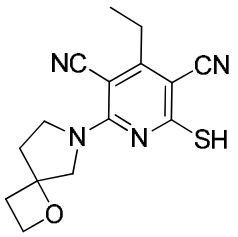
**Etapa 5: 2-Cloro-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (678 mg, 3,01 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 1-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (340 mg, 3,01 mmol), seguido de trietilamina (303 mg, 3,01 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se repartió entre diclorometano (40 ml) y agua (30 ml). Las capas se

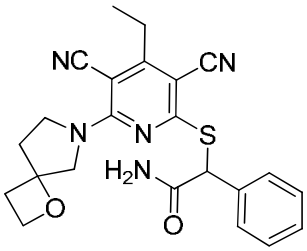
separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó y se concentró para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (910 mg, en bruto) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 303,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: 4-Etil-2-mercapto-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una mezcla de 2-cloro-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 910 mg, 3,01 mmol) y tioacetato potásico (514 mg, 4,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM m/z = 300,8 $[M+H]^+$

**Etapa 7: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

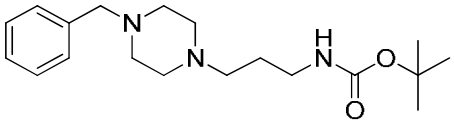


A la mezcla anterior se añadió carbonato potásico (826 mg, 6,00 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 825 mg, 3,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas más, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1 de $CH_2Cl_2$:Metanol) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (107 mg, 8 %) en forma de un sólido pálido. CLEM m/z = 433,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 4,05 - 3,71 (m, 3H), 4,13 (dd, J = 28,3; 12,7 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 5,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 37:**

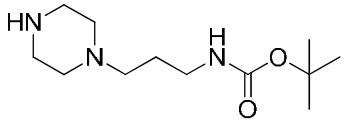
**2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: (3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo**



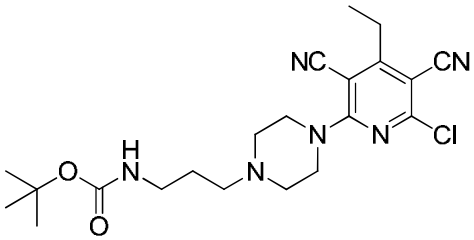
A una solución de 1-bencilpiperazinilo (500 mg, 2,84 mmol) en $CH_3$-CN (30 ml) se añadió (3-bromopropil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,26 mmol) y $K_2CO_3$ (784 mg, 5,68 mmol). Después de calentar la reacción a 70 ºC durante 12 horas, la mezcla se concentró y el material restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 de $CH_2Cl_2$:metanol) para dar (3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 95 %). CLEM m/z = 334 [M+H].

**Etapa 2: (3-(piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo**



Una mezcla de (3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 2,7 mmol) y paladio sobre carbono (90 mg) en metanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 de $CH_2Cl_2$:metanol) para dar (3-(piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (460 mg, rendimiento de 70 %). CLEM m/z = 244 $[M+H]^+$.

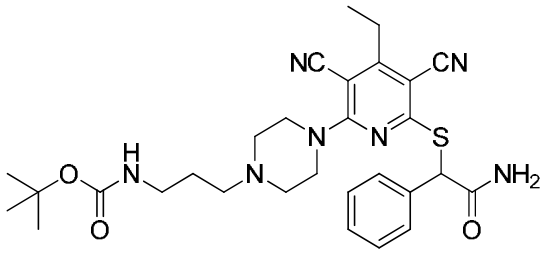
**Etapa 3: (3-(4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 426 mg, 1,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió (3-(piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (460 mg, 1,89 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,89 mmol). La

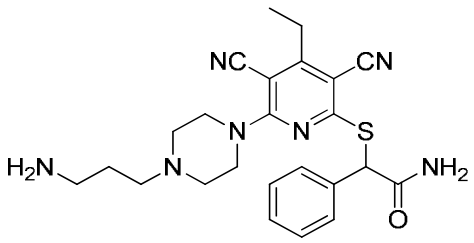
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:60 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar (3-(4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 74 %). CLEM m/z = 433 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: (3-(4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (3-(4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió tioacetato potásico (95 mg, 0,83 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 191 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (0,19 ml, 1,38 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de agua a la reacción, el sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de $CH_2Cl_2$:metanol) para dar (3-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 564 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



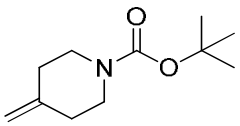
Una solución de (3-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 0,50 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) en

diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró, el material restante se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 de $CH_2Cl_2$:metanol) para dar 2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (91 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 464 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 4H), 3,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 6H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). 4H no observado.

## Ejemplo 38:

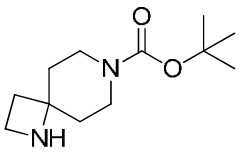
## Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-Metilenopiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**



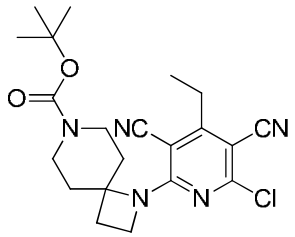
A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,5 g, 26,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió hidruro sódico (60 %, 1,07 g, 26,7 mmol), seguido de la adición de dimetilsulfóxido (33 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató gota a gota con una solución de 4-oxopiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La mezcla se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN $^1H$ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,48 (s, 9H), 2,23 - 2,14 (m, 4H), 3,47 - 3,38 (m, 4H), 4,75 (s, 2H).

**Etapa 2: 1,7-Diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**



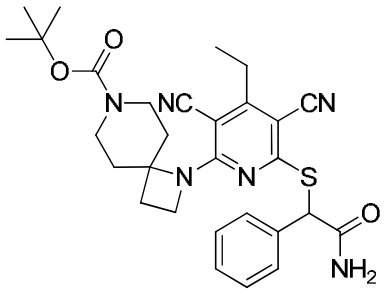
A una solución de 4-metilenopiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro sulfurisocianatídico (3,4 g, 24 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se enfrió a 0 ºC. La mezcla se trató con una solución de tiosulfato sódico (9,5 g, 60 mmol) e hidróxido potásico (2,24 g, 40 mmol) en agua (50 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 3 horas y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (4,1 g, en bruto). El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2 M, 15 ml, 30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,5 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 227,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**



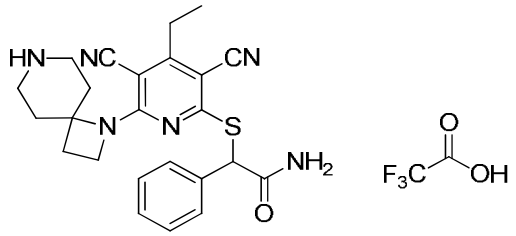
Se disolvieron 1,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, en bruto) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió trietilamina (1,14 g, 11,25 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La mezcla se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 437,8 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: 1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1, 7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,7-diazaespiro[3, 5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, en bruto) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) se añadió tioacetato potásico (0,7 g, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió carbonato potásico (1,65 g, 12 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 2,75 g, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1–1:2) para dar el compuesto del título (1 g, en bruto). CLEM m/z = 546,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

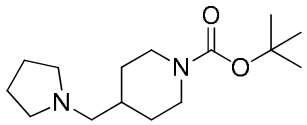


A una solución de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4- etilpiridin-2-il)-1,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0,9 g, en bruto) en 1,4-dioxano (20 ml) se burbujeó en HCl(g) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con HPLC prep. para dar el compuesto del título (120 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 447,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,2 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,36 - 2,18 (m, 4 H), 2,70 (c, J = 6 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,65-3,57 (m, 2 H), 5,55 - 5,44 (m, 2H), 7,53 - 7,35 (m, 4H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 8,71 - 8,59 (a, 2H).

## Ejemplo 39:

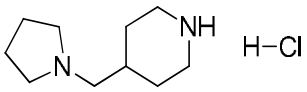
## 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-(Pirrolidin-1-ilmetil)piperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo**



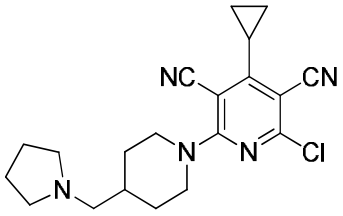
A una solución de 4-formilpiperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 4,69 mmol) y pirrolidinilo (0,3 g, 4,22 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron 2 gotas de ácido acético. La mezcla se agitó durante una hora y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1 g, 4,7 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y después se lavó con hidróxido sódico acuoso (2 M, 2 x 50 ml) y HCl acuoso (2 M, 2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g, rendimiento de 80 %). CLEM m/z = 269 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Hidrocloruro de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidinilo**



A una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 20 ml, 80 mmol) se añadió 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidinil-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,73 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título en bruto (0,8 g, rendimiento en bruto >100 %). CLEM m/z = 169 $[M+H]^+$.

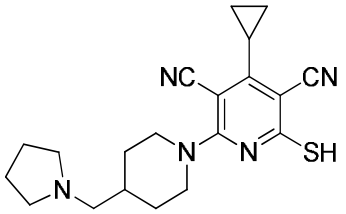
**Etapa 3: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 500 mg, 2,1 mmol) e hidrocloruro de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidinilo (500 mg, 2,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (750 mg, 7,5 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y después se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre

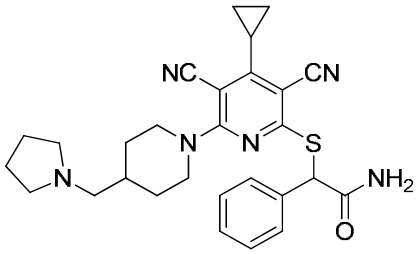
sulfato sódico anhidro y se concentró. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, rendimiento de 96 %). CLEM m/z = 370 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 4-Ciclopropil-2-mercapto-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (750 mg, 2,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (250 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas y después se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (700 mg, rendimiento en bruto de 95 %). CLEM m/z = 368 $[M+H]^+$.

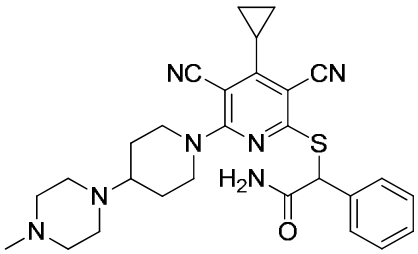
**Etapa 5: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




A una solución de 4-ciclopropil-2-mercapto-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (700 mg, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 500 mg, 2,2 mmol) y carbonato potásico (300 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de 1,5 %). CLEM m/z = 501 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,53 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,60 (s a, 3H), 3,17 – 3,10 (m, 3H), 3,04 (s a, 2H), 2,18 – 1,99 (m, 4H), 1,93 – 1,86 (m, 3H), 1,34 – 1,22 (m, 3H), 1,18 – 1,09 (m, 2H), 0,98 (dt, J = 10,2, 5,2 Hz, 2H).

**Ejemplo 40:**

**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

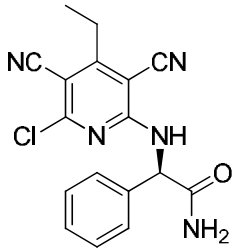


A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 300 mg, 1,26 mmol) e hidrocloruro de 1-metil-4-(piperidin-4 -il)piperazinilo (243 mg, 1,10 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (300 mg, 2,75 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y después se concentró. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió tioacetato potásico (144 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1 g, 4,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua (30 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y después se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento de 37 %). CLEM m/z = 516 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,61 (s, 4H), 3,36 - 2,98 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 4H), 1,54 (dd, J = 24,5, 11,2 Hz, 2H), 1,14 (dt, J = 8,6, 3,1 Hz, 2H), 1,04 - 0,92 (m, 2H).

**Ejemplo 41:**

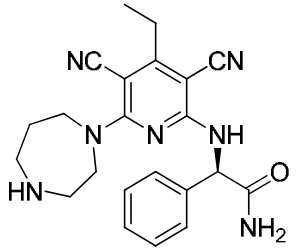
**(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: (R)-2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**



Una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 148,5 mg, 0,657 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) se trató en una porción con (R)-2-amino-2-fenilacetamida (118 mg, 0,788 mmol) a 20 ºC. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera, se secó, después se concentró para proporcionar (R)-2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida (177 mg, 0,521 mmol, rendimiento de 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 340 $[M+H]^+$.

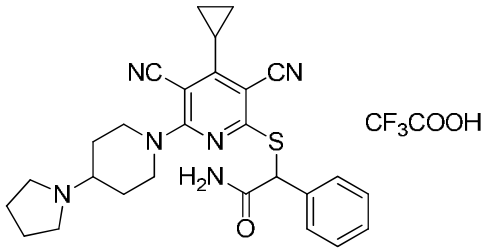
**Etapa 2: (R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**




Una solución de (R)-2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida (39 mg, 0,115 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató en una porción con una solución de 1,4-diazepano (184 mg, 1,836 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico para proporcionar el producto en bruto. Este material se purificó en una columna Analogix de 24 g que se había preacondicionado con diclorometano, eluyendo después con 100 % de DCM (4 minutos), seguido de un gradiente de 0-100 % de (metanol que contenía 10 % de hidróxido de amonio)/ diclorometano durante 25 minutos. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío, después se secó al vacío para proporcionar (R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida (23 mg, 0,057 mmol, rendimiento de 50 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 404 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 3 H), 7,38 - 7,31 (m, 2 H), 7,31 - 7,25 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,42 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,86 - 3,61 (m, 5 H), 2,90 - 2,79 (m, 1 H), 2,71 (c, J = 7,7 Hz, 3 H), 2,61 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 1,72 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

**Ejemplo 42:**

**Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

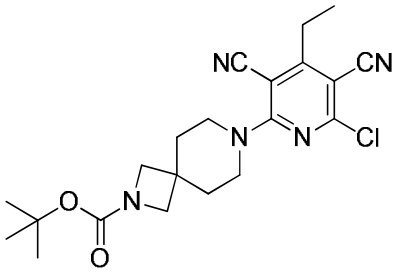



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 500 mg, 2,10 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)piperidinilo (325 mg, 2,11 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (230 mg, 2,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CLEM mostró el producto. La mezcla se concentró para dar un sólido de color amarillo claro, que se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añadió tioacetato potásico (144 mg, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante seis horas y después se añadieron carbonato potásico (500 mg, 3,60 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1,0 g, 4,36 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento de 22 %). CLEM m/z = 487 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,25 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,72 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 38,7 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,84 (s, 4H), 2,24 – 2,12 (m, 6H), 1,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,36 -1,14 (m, 4H).

**Ejemplo 43:**

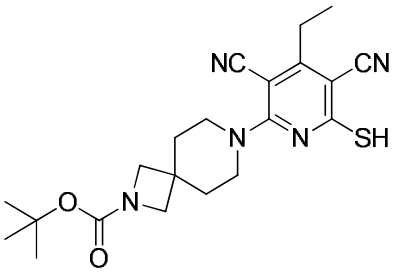
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 7-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**



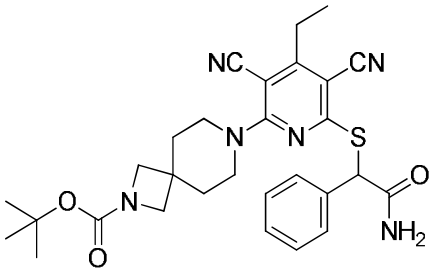
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 452 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (452 mg, 2 mmol), seguido de trietilamina (202 mg, 2 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas y se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (820 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 438 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 7-(3,5-Diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 7-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (820 mg, asumido 1,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió tioacetato potásico (271 mg, 2,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó, y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (890 mg) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 414 $[M+H]^+$.

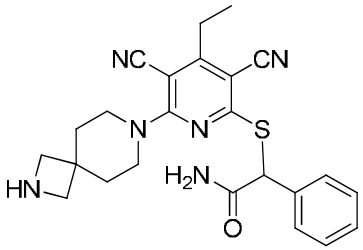
**Etapa 3: 7-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 7-(3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (890 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadió carbonato potásico (594 mg, 4,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, seguido de la adición de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis

descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 741 mg, 3,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto del título (600 mg, rendimiento de 55 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 547 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

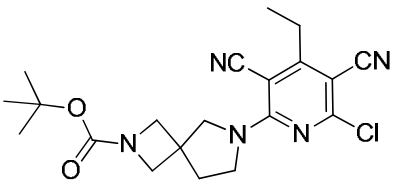


A una solución de 7-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso (40 ml), se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano-metanol (10:1) para dar un sólido, que se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (90,8 mg, rendimiento de 18 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 447 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,09 (s a, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 3,81 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,77 (s, 4H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 44:

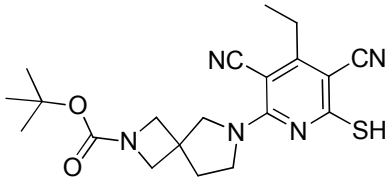
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 6-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo**



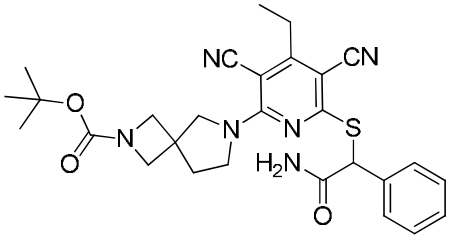
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 900 mg, 4 mmol) y 2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 4 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (400 mg, 4 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, después se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo – acetato de etilo (3:1) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento de 81 %). CLEM m/z = 346 $[M+H–isobutileno]^+$.

**Etapa 2: 6-(3,5-Diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2 – carboxilato de *terc*-butilo**



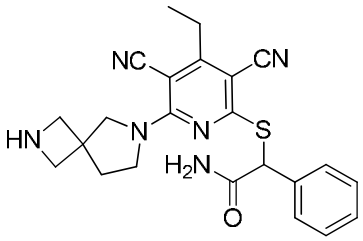

A una solución de 6-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 3,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (554 mg, 4,8 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y la mezcla después se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (1 g, rendimiento en bruto 78 %). CLEM m/z = 344 $[M+H–isobutileno]^+$.

**Etapa 3: 6-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2, 6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 6-(3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (1 g, asumido 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,572 g, 2,5 mmol) y carbonato potásico (1,0 g, 7,2 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (0,8 g, rendimiento en bruto de 60 %). CLEM m/z = 477 $[M+H–isobutileno]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

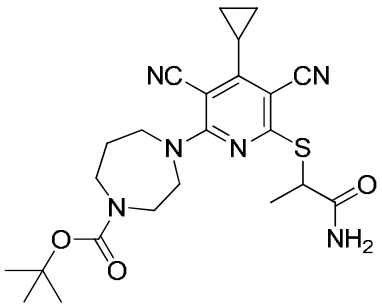


A una solución de 6-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (0,8 g, asumido 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (520 mg, rendimiento de 80 %). CLEM m/z = 433 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,63 (s, 1H), 4,22 – 3,77 (m, 8H), 2,75 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,29 - 1,10 (m, 3H).

**<u>Ejemplo 46:</u>**

**<u>2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida</u>**

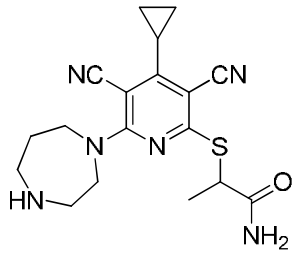
**Etapa 1: 4-(6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Una mezcla de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 3, 300 mg, 0,74 mmol), KSAc (93 mg, 0,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió 2-bromopropanamida (136 mg, 0,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se

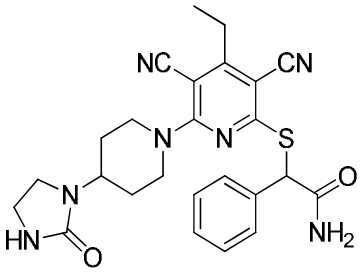
secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando $CH_2Cl_2$:MeOH (100:1) para dar el compuesto del título (290 mg, rendimiento de 83 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 371,0 $[M+H–Boc]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida**



Una mezcla de x4-(6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 260 mg, 0,55 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en $CH_2Cl_2$ (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se concentró. El residuo se vertió en agua (50 ml) y se hizo básico mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso, después se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con $CH_2Cl_2$:MeOH (30:1) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento de 39 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 371 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,44 (s a, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,22 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,97 – 3,87 (m, 3H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,86 (s a, 2H), 1,64 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 – 1,23 (m, 2H), 1,15 – 1,05 (m, 2H).

## Ejemplo 47:
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

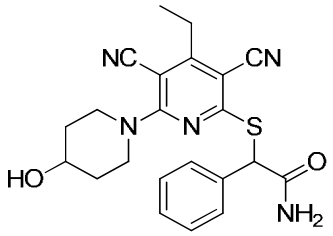


Una solución de 2-((6-bromo-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 15 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con

hidrocloruro de 1-(piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona (12 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (0,013 ml, 0,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla del producto se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-15 % de $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 490 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s a, 1H), 7,52 (d a, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,67 (d a, J = 12,9 Hz, 2H), 3,93 - 3,64 (m, 2H), 3,30 - 3,06 (m, 7H), 2,76 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82 - 1,50 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 48:**

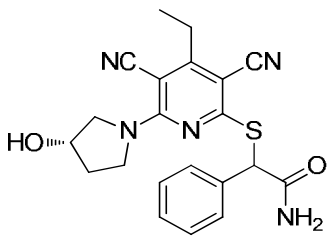
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Una solución de 2-((6-bromo-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 16 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 4-hidroxipiperidinilo (14 mg, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la reacción se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-15 % de $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 420 $[M–H]^–$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,85 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 2H), 3,91 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 2H), 2,75 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,84 (s a, 2H), 1,61 - 1,34 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 49:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

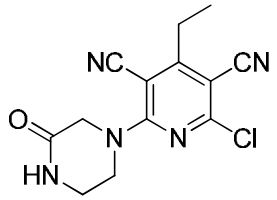


Una solución de 2-((6-bromo-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 17 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con (S)-3-pirrolidinol (0,009 ml, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la reacción se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-15 % de $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título (12 mg, rendimiento de 70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1H), 7,52 (d a, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,42 (s a, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,85 - 3,64 (m, 2H), 2,89 - 2,56 (m, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,20 (t a, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 50:**

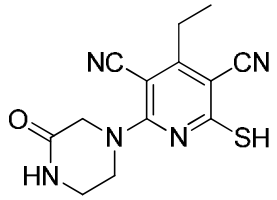
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,26 g, 10,00 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió piperazin-2-ona (1,001 g, 10,00 mmol) y trietilamina (1,012 g, 10,00 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento de 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 290 $[M+H]^+$.

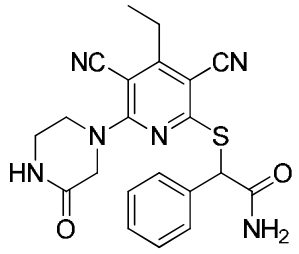
**Etapa 2: 4-Etil-2-mercapto-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (290 mg, 1,001 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió tioacetato potásico (229 mg, 2,002 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó y se concentró para dar 4-etil-2-

mercapto-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (300 mg) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 288 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

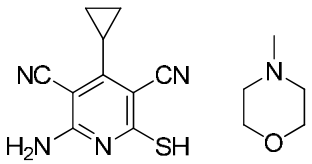


A una solución de 4-etil-2-mercapto-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (300 mg, 1,044 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadió carbonato potásico (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 289 mg, 2,088 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 287 mg, 1,253 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (35 mg, rendimiento de 8 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 421,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) 8,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,46-7,24 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,07-3,97 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 8 Hz, 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 51:

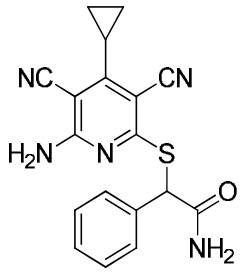
## 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-ciclopropil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida

**Etapa 1: 2-Amino-4-ciclopropil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo; 4-metilmorfolina**



Se mezclaron 2-cianotioacetamida (860 mg, 8,56 mmol), N-metilmorfolina (2,2 ml, 20 mmol) y ciclopropano carboxaldehído (0,32 ml, 4,28 mmol) y se disolvieron en etanol (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado formado se lavó con etanol y se secó a presión reducida para formar el compuesto del título (322 mg, rendimiento de 24 %) en forma de un sólido de color crema. CLEM m/z = 217 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

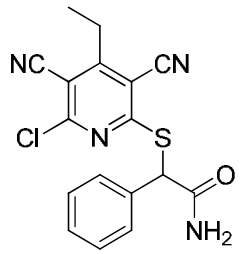


Se disolvieron 2-amino-4-ciclopropil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo; 4-metilmorfolina, (316 mg, 1 mmol) y 2-cloro-2-fenil-acetamida (174 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml), cloruro sódico saturado (10 ml) y después agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para formar el compuesto del título (7 mg, rendimiento de 2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 348 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,80 (s a, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,25 - 0,95 (m, 4H).

**Ejemplo 52:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

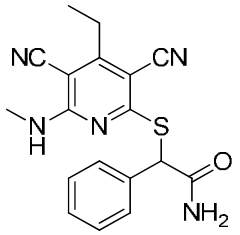
**Etapa 1: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una suspensión agitada de 2-((6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 1, 74 mg, 0,22 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se trató con cloruro de cobre (II) (52 mg, 0,39 mmol) y nitrito de isoamilo (0,052 ml, 0,39 mmol) después se calentó a 70 ºC durante 45 minutos en una atmósfera de gas de nitrógeno. Después, se añadieron más cloruro de cobre (II) (52 mg, 0,39 mmol) y nitrito de isoamilo (0,052 ml, 0,39 mmol). Después de 40 minutos, se realizó una tercera serie de adiciones: cloruro de cobre (II) (52 mg, 0,39 mmol), después nitrito de isoamilo (0,052 ml, 0,39 mmol). Después de

1 hora, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío para dar el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z = 355 $[M–H]^-$.

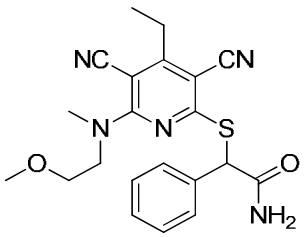
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida en bruto, (39,25 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y etanol (1,5 ml) se trató con una solución de metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 0,44 ml, 0,88 mmol) después se calentó a 65 ºC. Después de 45 minutos, se añadió más solución de metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 0,11 ml, 0,22 mmol) y se continuó calentando durante 45 minutos más. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se cargó sobre $SiO_2$ (1 g). La cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 12 g, eluyendo con 0-10 % de $MeOH/CH_2Cl_2$) produjo 14 mg de material, que después se disolvió en DMSO (0,4 ml), se diluyó con 50 % de $CH_3$-$CN/H_2O$ (0,4 ml) y el sólido resultante se recogió y se lavó con 50 % de $CH_3$-$CN/H_2O$ (5 ml) para dar el compuesto del título (7 mg), en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 350 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,08 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), 2,99 (d a, J = 4,5 Hz, 3H), 2,69 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 53:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

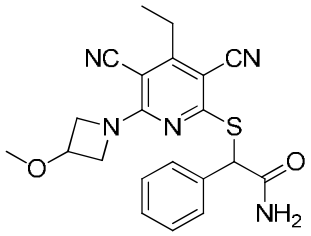


Una solución de 2-((6-bromo-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 20 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con (2-metoxietil)-metilamina (0,012 ml, 0,11 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas, se cargó sobre $SiO_2$ (4 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g,

eluyendo con 0-5 % de MeOH/$CH_2Cl_2$) para formar el compuesto del título (16 mg, rendimiento de 78 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 410 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,56 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 54:**

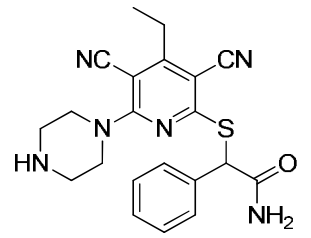
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 20 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con hidrocloruro de 3-metoxiazetidina (16 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,13 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) eluyendo con 0-5 % de MeOH/$CH_2Cl_2$ para dar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (20 mg, rendimiento de 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,60 (s a, 2H), 4,39 - 4,09 (m, 3H), 3,28 (s a, 3H), 2,69 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 55:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

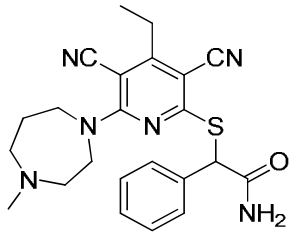



Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 137 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con una solución de piperazinilo (350 mg, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó para

disolver, después se enfrió de nuevo todo de una vez a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla del producto se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), cloruro sódico saturado y se secó a través de una frita hidrófoba para dar 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-piperazin-1-il-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (123 mg, rendimiento de 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 407 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 3,79 (s a, 4H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 6H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 56:**

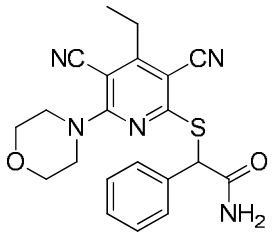
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 467 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató con N-metilhomopiperazinilo (0,36 ml, 2,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla del producto se cargó en seco sobre $SiO_2$ (2 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 12 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH, 0-1 % de $NH_3/CH_2Cl_2$) para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (445 mg, rendimiento de 88 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 4H), 2,84 - 2,55 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,08 - 1,79 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 57:**

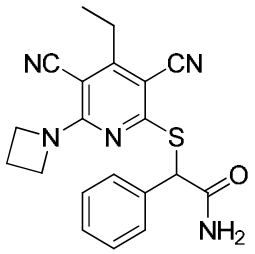
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 28 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (0,5 ml) se trató con morfolina (0,009 ml, 0,1 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla del producto se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,8 g). La cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-5 % de $MeOH/CH_2Cl_2$), seguido de trituración con éter dietílico proporcionó 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (19 mg, 0,0466 mmol, rendimiento de 67 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s a, 1H), 7,65 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 5,76 - 5,49 (m, 1H), 3,99 - 3,78 (m, 4H), 3,77 - 3,39 (m, 4H), 2,76 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 58:**

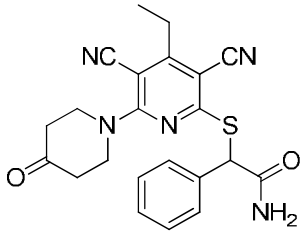
**2-[[6-(Azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida**




Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 23 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con hidrocloruro de azetidina (11,8 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-5 % de $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar 2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (19 mg, 0,0503 mmol, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 376 $[M–H]^–$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 4H), 2,68 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 - 2,26 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 59:**

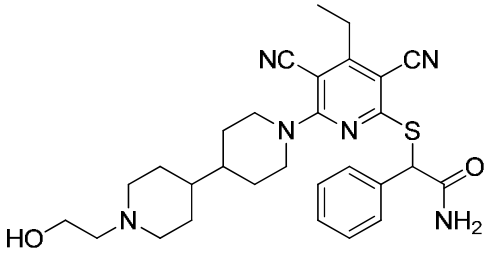
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 20 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con hidrato de hidrocloruro de 4-piperidinona (11 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (0,017 ml, 0,12 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla del producto se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-15 % de $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (15 mg, 0,0358 mmol, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 418 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, $CD_3OD$ con una gota de $CDCl_3$) δ ppm 7,55 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 5,40 (s, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 4H), 2,88 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 60:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

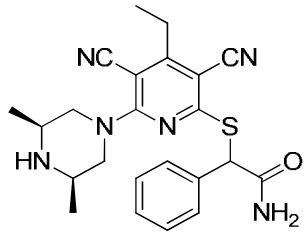


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 25 mg, 0,06 mmol) y dihidrocloruro de 2-[4-(4-piperidil)-1-piperidil]etanol (20 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 horas. La mezcla del producto se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para formar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-[1-(2-hidroxietil)-4-piperidil]-1-piperidil]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (10 mg, rendimiento de 30 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 531 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz,

DMSO-$d_6$) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,62 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 3,74 (s a, 4H), 3,53 (t a, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 - 2,94 (m, 3H), 2,75 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,27 (s a, 1H), 2,07 (t a, J = 11,0 Hz, 2H), 1,80 (d a, J = 11,5 Hz, 2H), 1,67 (d a, J = 12,2 Hz, 2H), 1,41 (s a, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 5H).

**Ejemplo 61:**

**2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

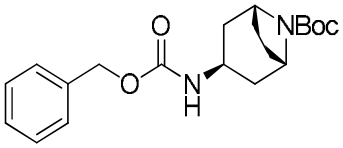



A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió cis-2,6-dimetilpiperazinilo (9 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1,5 horas. La mezcla del producto se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50 ºC para dar 2-[[3,5-diciano-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (27 mg, rendimiento de 83 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 433 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 4,46 (d a, J = 12,4 Hz, 2H), 2,75 (c, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 6H).

**Ejemplo 62:**

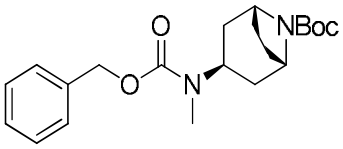
**2-((6-(8-Azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 3-(((Benciloxi)carbonil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo**



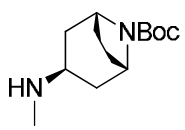

Se disolvió 3-amino-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (1 g, 4,42 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió trietilamina (1,23 ml, 8,84 mmol). La solución se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,662 ml, 4,64 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el material restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-75 % de acetato de etilo-hexano) para obtener 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (1,3 g, 82 %). CLEM m/z = 383 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 3-(((Benciloxi)carbonil)(metil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo**




Se disolvió 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (700 mg, 1,94 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml), después se añadió hidruro sódico (51,5 mg, 2,039 mmol). La solución se agitó 15 minutos. La efervescencia se detuvo y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,158 ml, 2,52 mmol). La reacción se dejó en agitación a 25 ºC durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-75 % de acetato de etilo-hexano) para dar 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (600 mg, 83 %). CLEM m/z = 397 $[M+Na]^+$.

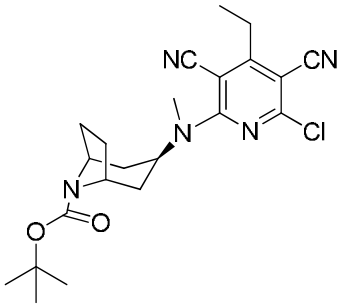
**Etapa 3: 3-(Metilamino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo**




Se disolvió 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (350 mg, 0,935 mmol) en etanol (20 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (5 mg)

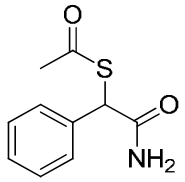
y la mezcla de reacción se expuso a una atmósfera de hidrógeno a 30 psi durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 3-(metilamino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,3r,5S)-*terc*-butilo (215 mg, 96 %). CLEM m/z = 241 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 3-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**



Se disolvió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 200 mg, 0,885 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió 3-(metilamino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (213 mg, 0,885 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,308 ml, 1,77 mmol). La solución se agitó durante 4 horas a 40 ºC. La reacción se concentró, el residuo se recogió en agua y el sólido insoluble se recogió por filtración (135 mg de producto deseado). El filtrado se concentró para dar un sólido, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-75 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar 115 mg más de producto deseado. Las dos cantidades se combinaron para proporcionar 3-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 66 %). CLEM m/z = 452 $[M+Na]^+$.

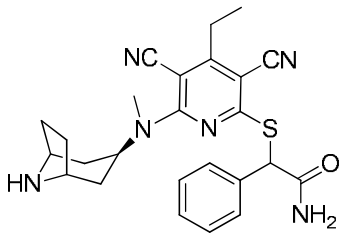
**Etapa 5: Etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo)**



A una solución de 2-cloro-2-fenil-acetamida (6 g, 35 mmol) en acetona (120 ml) se añadió tioacetato potásico (4,08 g, 36 mmol) y la reacción se agitó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml), se filtró y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico y se secó al aire para

proporcionar etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-fenil-etilo) (2,8 g, rendimiento de 38 %) en forma de un polvo de color beige. CLEM m/z = 208,0 $[M-H]^-$.

**Etapa 6: 2-((6-(8-Azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

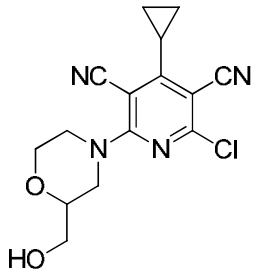


Se disolvió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 120 mg, 0,575 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió $NaBH_4$ (27,2 mg, 0,719 mmol). La solución se agitó durante 6 minutos a 70 ºC. La reacción se enfrió y se añadió una solución de 3-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (206 mg, 0,479 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 minutos a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12-70 % de acetato de etilo-hexano). El material purificado se disolvió en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo restante se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró para proporcionar 2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (63 mg, 28 %). CLEM m/z = 461 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,58 Hz, 3 H), 1,57 (t, J = 11,75 Hz, 2 H), 1,78 - 2,00 (m, 4 H), 2,18 - 2,37 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,16 (s, 4 H), 3,86 (s a, 2 H), 5,00 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 7,66 (s a, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

## Ejemplo 63:

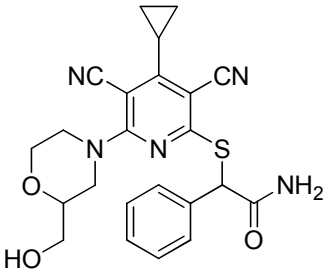
## 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 237 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió morfolin-2-ilmetanol (117 mg, 1 mmol), seguido de $Et_3N$ (0,14 ml, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno para proporcionar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (280 mg, 88 %). CLEM m/z = 319 $[M+H]^+$.

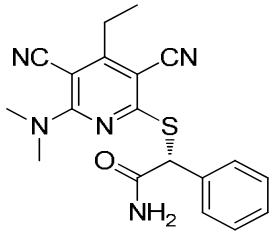
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (280 mg, 0,88 mmol) y tioacetato potásico (121 mg, 1,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 242 mg, 1,06 mmol) y $Et_3N$ (0,25 ml, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua (20 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:20 de MeOH:DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (102 mg, 26 %). CLEM m/z = 450 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,33 (m, 5H), 6,75 (d, J = 22,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 38,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 35,2, 13,5 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,77 – 3,56 (m, 4H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,35 – 1,26 (m, 2H), 1,22 – 1,11 (m, 2H).

**Ejemplo 64:**

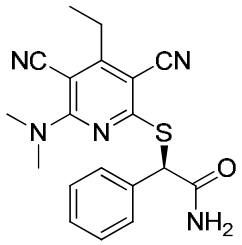
**(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 2-[[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 6, 496 mg), en porciones de 30 mg en 300 volúmenes de metanol en ebullición (9 ml) y se resolvió por HPLC quiral en una columna de 5 micrómetros Lux-2 cellulose (30 mm x 250 mm) y eluyendo con 100 % de metanol (50 ml/min). Se recogió un total de aproximadamente 900 ml de solución de producto, que se concentró a sequedad. El sólido se secó a 40 ºC a alto vacío a un peso final constante para proporcionar (R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (232 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 366 $[M+H]^+$. HPLC quiral: pureza quiral >99,8 % ee. Rotación óptica: -316 grados (C = 0,2, cloroformo-d, 21 ºC). RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,29-7,42 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 3,34 (s, J = 7,8 Hz, 6H), 2,76 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 64(a) ruta alternativa**

**(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



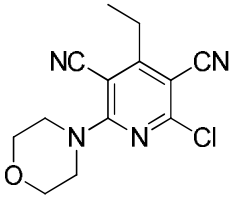
A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 3, 65,7 mg, 0,215 mmol), 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 50 mg, 0,215 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (0,060 ml, 0,430 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla se vertió en $H_2O$ (5 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se filtró y se lavó con más $H_2O$ (5 ml), se secó en la bomba durante una noche para proporcionar 67 mg de material en bruto. La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en $CHCl_3$). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se trituró con DCM y se filtró para proporcionar (R)-2-

((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (40 mg, 0,109 mmol, rendimiento de 51 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM(EN) m/z = 388,0 $[M+Na]^+$. RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 3,32-3,36 (m, 6H), 2,76 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H). La HPLC quiral indicó 99,5 % ee.

## Ejemplo 65

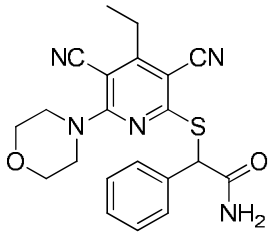
## (R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-morfolinopiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etil-piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,0 g, 4,42 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió morfolina (0,386 ml, 4,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió un equivalente más de morfolina (0,386 ml, 4,42 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 75 minutos antes de la adición de 0,5 equivalentes más de morfolina (0,19 ml, 2,21 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró, el sólido recogido se lavó con tetrahidrofurano (2 x 25 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba, se cargó en seco sobre $SiO_2$ y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/hexano) para dar 2-cloro-4-etil-6-morfolino-piridin-3,5-dicarbonitrilo (926 mg, 76 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 275 $[M–H]^-$.

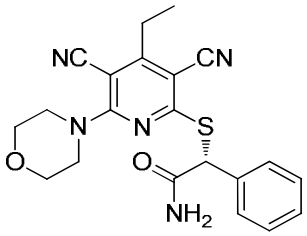
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se añadió en porciones borohidruro sódico (114 mg, 3,01 mmol) durante 5 minutos a una solución de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-fenil-etilo), (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,46 g, 2,2 mmol) en etanol (20 ml) a 70 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 70–

80 ºC durante 15 minutos. La reacción se retiró de la fuente de calor y se añadió 2-cloro-4-etil-6-morfolino-piridin-3,5-dicarbonitrilo (590 mg, 2,13 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 15 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se enfrió adicionalmente con un baño de hielo/agua. El sólido que estaba presente se recogió por filtración y se lavó con etanol enfriado con hielo (5 ml), etanol acuoso frío (50 % acuoso, 10 ml), agua (2 x 15 ml) y se secó al vacío. Después, el sólido se lavó con éter dietílico/hexano (1:1, 10 ml), hexano (10 ml) y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida racémica (542 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408 $[M+H]^+$.

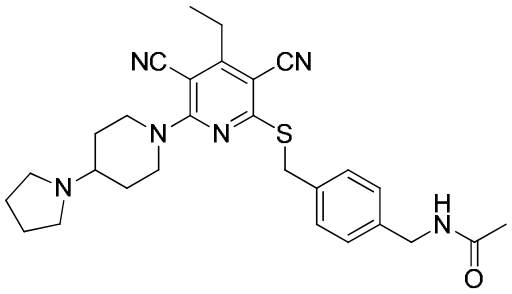
**Etapa 3: (R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida**



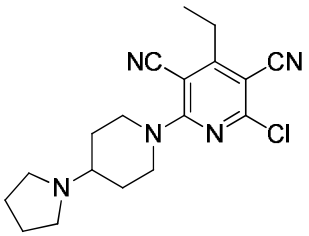

Se disolvió 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida racémica (232 mg), en porciones de 20 mg en 400 volúmenes (8 ml) de metanol en ebullición y se filtró. La muestra se resolvió por HPLC quiral usando una columna Chromega Chiral, CC4, de 5 micrómetros (30 mm x 250 mm) eluyendo con 100 % de metanol (42 ml/min). Se recogió un total de aproximadamente 400 ml de solución de producto, que se concentró casi a sequedad para proporcionar una suspensión de color blanco. La suspensión se filtró, se enjuagó con una cantidad mínima de metanol y se secó a 40 ºC a alto vacío a un peso constante final para proporcionar (R)-2-[(3,5-diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (102 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408 $[M+H]^+$. Pureza quiral 99,2 % ee. Rotación óptica: -285 grados (C = 0,20, DMSO-$d_6$, 23 ºC). RMN $^1$H (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,60-3,75 (m, 4H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

## Ejemplo 66

## Trifluoroacetato de N-(4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida

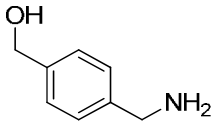


**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

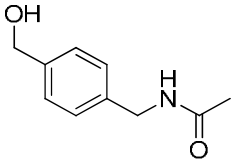


Una solución de 4-(pirrolidin-1-il)piperidinilo (1,5 g, 9,72 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió a una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,198 g, 9,72 mmol) y trietilamina (1,355 ml, 9,72 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó a 25 ºC y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (3,6 g). CLEM m/z = 344 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(Aminometil)fenil)metanol**



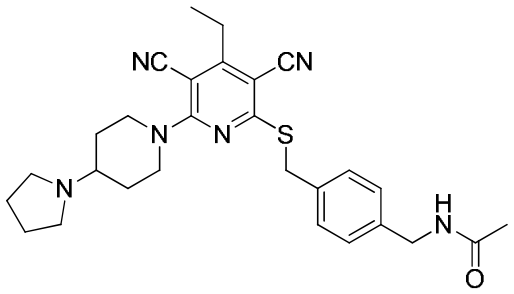
A una suspensión enfriada de hidruro de litio y aluminio (5,79 g, 153 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 ºC se añadió una solución de 4-formilbenzonitrilo (5 g, 38,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió de nuevo a 0 ºC y se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 N, 32,1 ml). Después, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (4-(aminometil)fenil)metanol (4,5 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 138,1 $[M+H]^+$.



**Etapa 3: N-(4-(Hidroximetil)bencil)acetamida**

Una solución de (4-(aminometil)fenil)metanol (0,96 g, 7,00 mmol) y anhídrido acético (7,14 g, 70,0 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 110 ºC durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol (15 ml), se trató con hidróxido de litio (0,838 g, 35,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el material restante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15:1 de diclorometano:metanol) para dar N-(4-(hidroximetil)bencil)acetamida (0,23 g, 17 %). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,32 (s a, 1H), 7,23 (dd, J = 24,5, 8,0 Hz, 4H), 5,14 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H).

**Etapa 4: Trifluoroacetato de N-(4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida**

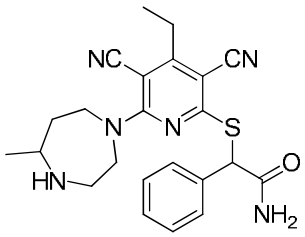



A una solución de N-(4-(hidroximetil)bencil)acetamida (180 mg, 1,004 mmol) y trietilamina (305 mg, 3,01 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (173 mg, 1,507 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora más. La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar metanosulfonato de 4-(acetamidometil)bencilo en bruto (0,27 g) en forma de un sólido de color pardo. A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (0,361 g, 1,049 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (0,180 g, 1,574 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se trató con carbonato potásico (0,145 g, 1,049 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió metanosulfonato de 4-(acetamidometil)bencilo en bruto (0,27 g, 1,049 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre

acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar trifluoroacetato de N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (120 mg). CLEM m/z = 503 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,66 (dd, J = 21,2, 12,2 Hz, 2H), 1,87 (s, 5H), 2,02 (s, 2H), 2,21 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,25 - 3,04 (m, 4H), 3,60-3,40 (m, 3H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,61 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H).

**Ejemplo 67**

**2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

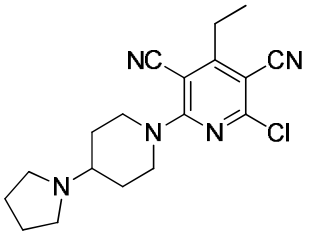



A una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 5-metil-[1,4]diazepeno (9 mg, 0,08 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla del producto se diluyó agua (7,5 ml), se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida en forma de una mezcla compleja de diastereómeros (24 mg, rendimiento de 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 5,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,58 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 1H), 2,89 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 2,84 - 2,69 (m, 3H), 1,89 (s a, 1H), 1,45 (d a, J = 13,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,28 - 1,09 (m, 3H), 1,09 - 0,87 (m, 3H). CLEM m/z = 433 $[M–H]^–$.

**Ejemplo 68**

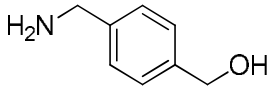
**2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(4-(aminometil)benciltio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



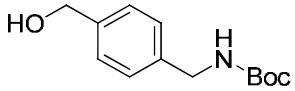
Una solución de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (1,5 g, 9,72 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió a una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,19 g, 9,72 mmol) y trietilamina (1,355 ml, 9,72 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 12 horas. La mezcla se lavó con agua (30 ml), la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 2:1) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (3,6 g). CLEM m/z = 344,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (4-(Aminometil)fenil)metanol**



A una suspensión enfriada de $LiAlH_4$ (5,79 g, 153 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió una solución de 4-formilbenzonitrilo (5 g, 38,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió y se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 N, 32,1 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para dar (4-(aminometil)fenil)metanol (4,5 g, 27,9 mmol, rendimiento de 73 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 138,1 $[M+H]^+$.

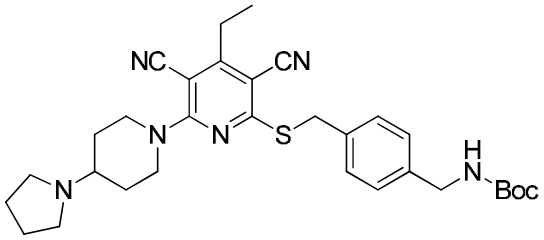
**Etapa 3: 4-(Hidroximetil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**



La mezcla de (4-(aminometil)fenil)metanol (1 g, 7,29 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,59 g, 7,29 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a presión reducida y el producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano:acetato de etilo (1:1) para dar 4-

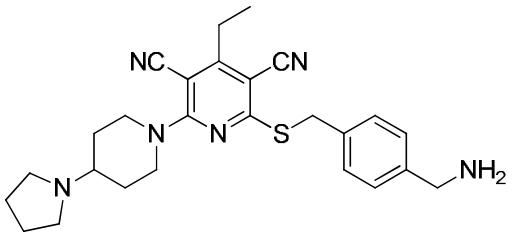
(hidroximetil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (0,8 g, 2,28 mmol, rendimiento de 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,37 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 27,8, 8,0 Hz, 4H), 5,13 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

**Etapa 4: 4-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**




A una solución de 4-(hidroximetil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (350 mg, 1,47 mmol) y trietilamina (448 mg, 4,42 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (253 mg, 2,212 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar metanosulfonato de 4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)bencilo en bruto (500 mg) en forma de un sólido de color pardo. A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (545 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (272 mg, 2,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con carbonato potásico (438 mg, 3,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con el sólido de color pardo de metanosulfonato de 4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)bencilo en bruto (500 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar 4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo en bruto (0,8 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 561,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: 2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, Sal de ácido trifluoroacético**

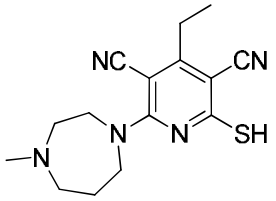


A una solución de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo en bruto (0,78 g) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,58 g, 13,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 0,261 mmol) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 460,7 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 10,30 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,45 (c, J = 8,2 Hz, 4H), 4,62 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,03 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 3H), 3,25 - 3,05 (m, 4H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,70 (td, J = 12,0, 8,9 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 69

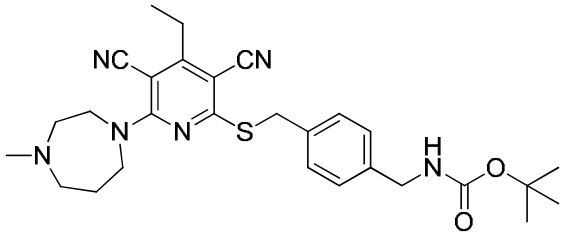
## 4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo

**Etapa 1: 4-Etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 3,0 g, 13,27 mmol) en etanol (20 ml) a –20 ºC se añadió una solución de 1-metil-1,4-diazepano (1,82 ml, 14,66 mmol) en etanol (20 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió tioacetato potásico (2,3 g, 20,14 mmol) y trietilamina (4,62 ml, 33,2 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura mientras el progreso se controló por CLEM. Después de agitar durante una noche a 20 ºC, la mezcla de reacción heterogénea se filtró y el sólido se lavó con etanol y éter dietílico. El sólido se secó en el horno de vacío para producir 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (5,2 g, 130 %). CLEM m/z = 302 $[M+H]^+$.

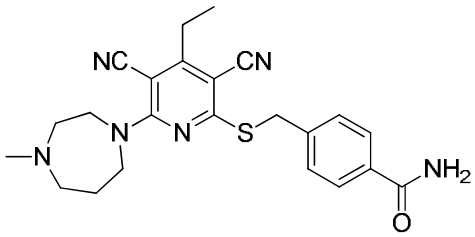
**Etapa 2: 4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**



A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,659 mmol) y trietilamina (0,185 ml, 1,327 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) a 0 ºC se añadió una solución de 4-(bromometil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (398 mg, 1,327 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y esta mezcla se lavó con agua (3x). Después, las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para obtener el producto en bruto deseado. El producto en bruto deseado se purificó por cromatografía de fase normal (Biotage Isolera, columna SNAP ULTRA de 25 g, diclorometano/metanol 0-5 %) para obtener 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (404 mg, 47 %) en forma de una goma de color naranja. CLEM m/z = 521 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,39 (t, *J* = 6,08 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,81-3,94 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), (2H oscurecido por DMSO).

## Ejemplo 70

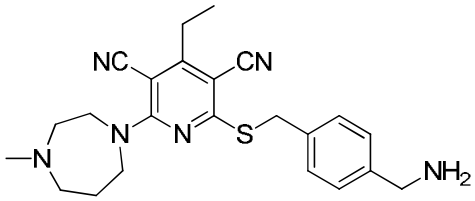
## 4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzamida



A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 60 mg, 0,199 mmol) y 4-(bromometil)benzamida (42 mg, 0,196 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,055 ml, 0,398 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener el producto deseado purificado. El material aislado se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzamida (8 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s a, 1H), 7,65-7,90 (m, *J* = 8,36 Hz, 2H), 7,42-7,65 (m, *J* = 8,36 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,81-3,90 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,43-2,48 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,84-1,98 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 71

## 2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro

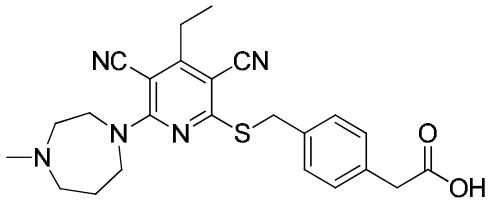


Una suspensión de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 2, 393 mg, 0,755 mmol) en una solución de HCl (4 M, 4 ml, 16,0 mmol) en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en acetato de etilo y se sometió a ultrasonidos. El sólido se filtró y se lavó secuencialmente con acetato de etilo y éter dietílico. El sólido se secó en el horno de vacío para producir 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-

il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro (288 mg, rendimiento de 77 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. CLEM m/z = 421 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,09 (s a, 1H), 8,42 (s a, 3H), 7,42-7,50 (m, 4H), 4,52 (d, *J* = 1,77 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 12,42 Hz, 1H), 3,83-4,04 (m, 4H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,14-3,32 (m, 2H), 2,82 (c, *J*=7,44 Hz, 2H), 2,73 (s a, 3H), 2,22 (s a, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H) (2H oscurecido por DMSO).

**Ejemplo 72**

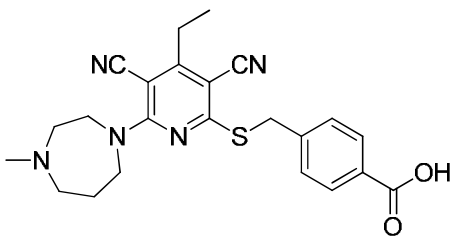
**Ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético**



A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 75 mg, 0,249 mmol) y trietilamina (0,062 ml, 0,448 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 ºC se añadió una solución de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (46 mg, 0,201 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de agitar durante una noche a 0 ºC, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (48 mg, rendimiento de 43 %) en forma de una goma de color naranja. CLEM m/z = 450 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,26 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,82-3,96 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,84-1,99 (m, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), (2H oscurecido por DMSO y H ácido no observado).

**Ejemplo 73**

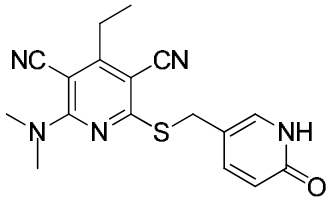
**Ácido 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzoico**



A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 75 mg, 0,249 mmol) y trietilamina (0,062 ml, 0,448 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 ºC se añadió una solución de ácido 4-(bromometil)benzoico (43 mg, 0,200 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después de agitar durante una noche a 0 ºC, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para dar ácido 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)benzoico (47 mg, rendimiento de 43 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 436 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (d, *J* = 8,36 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,74-3,92 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,44 Hz, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), (protón de ácido carboxílico no observado).

## Ejemplo 74

## 2-(Dimetilamino)-4-etil-6-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



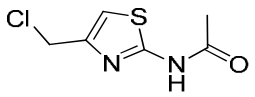

Se añadió ácido bromhídrico al 48 % (3 ml, 26,5 mmol) a 5-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona (400 mg, 3,20 mmol) a 0 ºC y después se calentó a 110 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un líquido en bruto de color negro (400 mg). A una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 200 mg, 0,823 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (188 mg, 1,646 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, después se añadieron carbonato potásico (228 mg, 1,646 mmol) y el líquido de color negro en bruto (400 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N, 2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluída con 3-4 % de metanol en DCM) para proporcionar 2-(dimetilamino)-4-etil-6-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (115 mg, 41 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 340,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$

(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,5 (s, 1H), 7,4 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,2 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,2- 3,4 (2s, 6H), 2,7 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,2 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 75

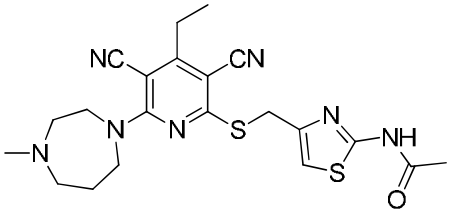
## N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)tiazol-2-il)acetamida

**Etapa 1: N-(4-(Clorometil)tiazol-2-il)acetamida**



Una solución de 4-(clorometil)tiazol-2-amina, hidrocloruro (249 mg, 1,345 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió cloruro de acetilo (0,115 ml, 1,614 mmol). Después, se añadió lentamente una solución de trietilamina (0,375 ml, 2,69 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos en el baño de hielo, después la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), después se lavó con agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. Después, el sólido se trituró con DCM y hexano, después se aisló por filtración para dar N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida (175 mg, 0,918 mmol, rendimiento de 68 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 190,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)tiazol-2-il)acetamida**

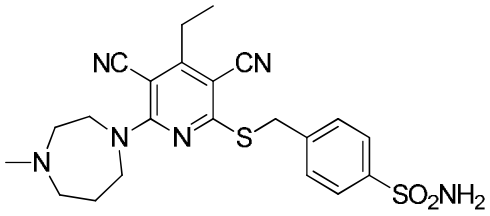


A 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 52 mg, 0,138 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)acetamida (26,3 mg, 0,138 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,276 mmol). Después, la reacción se calentó a 50 ºC durante 0,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió agua (10 ml). Después, la mezcla se extrajo con

EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre $MgSO_4$, después se filtraron y se concentraron a presión reducida, después se cargaron en una columna doble apilada Biotage Ultra de 2 x 10 g con hexano, después se ejecutó durante 2 minutos a 100 % de Hexano, después 2 minutos a 100 % de DCM, después un gradiente de 0 a 10 % de MeOH en DCM durante 28 minutos para dar las fracciones de producto deseadas. Las fracciones con el producto deseado se combinaron, después se concentraron a presión reducida para dar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)tiazol-2-il)acetamida (19 mg, 0,042 mmol, rendimiento de 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 456,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,16 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,52 Hz, 2H), 2,60 (s a, 2H), 2,46 (s a, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (s a, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 76

## 4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencenosulfonamida

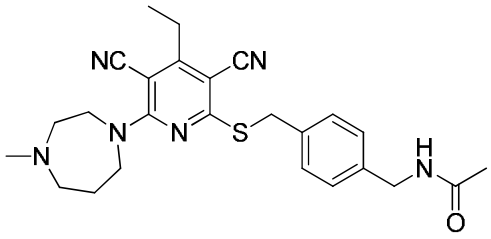



Una solución de 4-(bromometil)bencenosulfonamida se preparó mediante el siguiente procedimiento. Se disolvió 4-metilbencenosulfonamida (0,5 g, 2,92 mmol) en cloroformo (10 ml) y se añadieron N-bromosuccinimida (0,546 g, 3,07 mmol) y peróxido de benzoílo (0,035 g, 0,146 mmol) y la reacción se calentó durante una noche a 63 ºC. La succinimida se retiró por cristalización a temperatura ambiente para proporcionar una solución en bruto de 4-(bromometil)bencenosulfonamida. Se disolvió 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 180 mg, 0,597 mmol) en cloroformo y se añadió diisopropiletilamina (209 µl, 1,194 mmol), seguido en porciones de la solución de 4-(bromometil)bencenosulfonamida en cloroformo (en total aprox. 1 equivalente) hasta que todo el tiol de partida desapareció en la CLEM. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, el disolvente se evaporó y el residuo en bruto se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó. El acetato de etilo se retiró al vacío y el producto en bruto se cargó sobre una columna de sílice de 12 g y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 25-100 % de acetato de etilo en hexano,

después 10-70 % de (acetato de etilo que contenía 26 % de etanol y 0,1 % de hidróxido de amonio en acetato de etilo) para proporcionar 60 mg de material puro al 87 %. Este material puro al 87 % se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por cromatografía de fase inversa (10-90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA) para proporcionar 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencenosulfonamida (25 mg, 0,053 mmol, rendimiento de 8,9 %). CLEM m/z = 472,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,78 (d, *J* = 8,36 Hz, 2 H), 7,60 (s, 2 H), 7,36 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,77 - 3,89 (m, 4 H), 2,72 - 2,83 (m, 2 H), 2,57 - 2,65 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 1,22 (s, 3 H).

**Ejemplo 77**

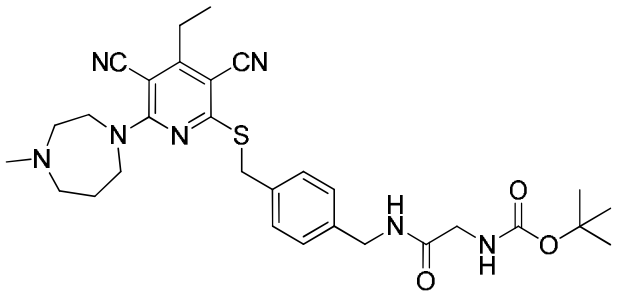
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil) acetamida**



A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 131 mg, 0,265 mmol) y trietilamina (0,111 ml, 0,796 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de anhídrido acético (0,025 ml, 0,265 mmol) en diclorometano (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil) acetamida (47 mg, rendimiento de 38 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 463 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,34 (t, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,36 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,82-3,94 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, *J* = 5,60 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,48 Hz, 3H).

**Ejemplo 78**

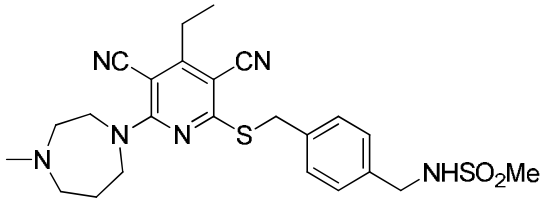
**(2-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de Boc-glicina (47,2 mg, 0,270 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (102 mg, 0,270 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el que se añadieron 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 133 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,270 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar el producto deseado purificado. Después, el material aislado se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener (2-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (129 mg, 83 %) en forma de una goma de color pardo claro. CLEM m/z = 578 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,28 (t, *J* = 5,83 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,36 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,86 Hz, 2H), 7,01 (t, *J*=6,08 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,83-3,95 (m, 4H), 3,55 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H). 2H oscurecido por DMSO.

**Ejemplo 79**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)metanosulfonamida**

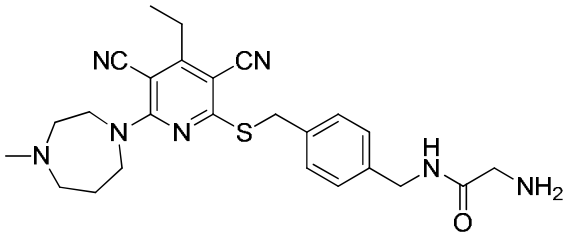


Se disolvió 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 2, 100 mg, 0,192 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 ºC. Se añadió ácido trifluoroacético (1,480 ml, 19,21 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y el

residuo se recogió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó, después se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se añadió DIEA (0,067 ml, 0,384 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,192 mmol) en 1 ml de DCM a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, el disolvente y DIEA se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, seguido de agua y los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 10-100 % de (26 % de etanol en acetato de etilo que contenía hidróxido de amonio al 1 %) en acetato de etilo) proporcionó N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)metanosulfonamida (40 mg). CLEM m/z = 499,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,55 (t, *J* = 6,46 Hz, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2 H), 7,30-7,34 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 4,13-4,15 (d, *J* = 6,34 Hz, 2 H), 3,8 - 3,98 (m, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 2,75-2,8 (m, 2 H), 2,64 (d, *J* = 4,56 Hz, 2 H), 2,45-2,5 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,84 - 1,99 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 80**

**2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**

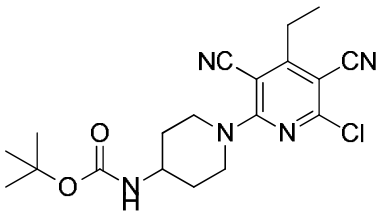



Una suspensión de 2-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 2, 105 mg, 0,182 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 M, 2 ml, 8,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en metanol y se trató con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (39 mg, 45 %) en forma de un aceite pegajoso de color naranja pálido. CLEM m/z = 478 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,36 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,78 (c, *J*=7,52 Hz, 2H), 2,60-2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), (2H oscurecido por DMSO).

## Ejemplo 81

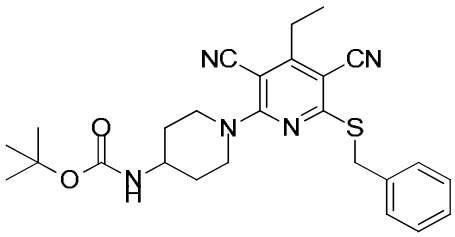
## 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(benciltio)-4-etilpiridin-3, 5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



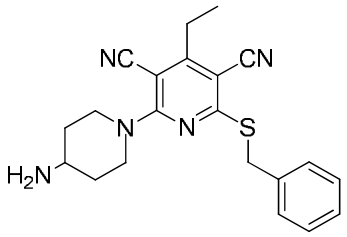
A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,19 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,839 g, 4,19 mmol), seguido de trietilamina (1,168 ml, 8,38 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo en bruto obtenido se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 60,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 390,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (1-(6-(Benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución agitada de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,763 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió fenilmetanotiol (219 mg, 1,763 mmol), seguido de carbonato potásico (268 mg, 1,939 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar (1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto (500 mg). CLEM m/z = 478,2 $[M+H]^+$ (pureza de 81 % según CLEM).

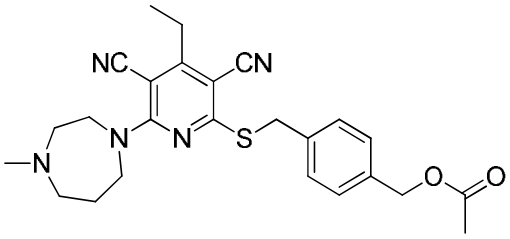
**Etapa 3: 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(benciltio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de (1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto (430 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 3 ml, 12 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo en bruto se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH 8 con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluída con 4-5 % de metanol en DCM) para dar 2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-(benciltio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (170 mg) en forma de una goma de color pardo. CLEM m/z = 378,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,3 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,4 (d, *J* = 12,8Hz, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,7 (c, *J* = 8 Hz, 2H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,2(t, *J* = 8 Hz, 3H).

## Ejemplo 82

## Acetato de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilo

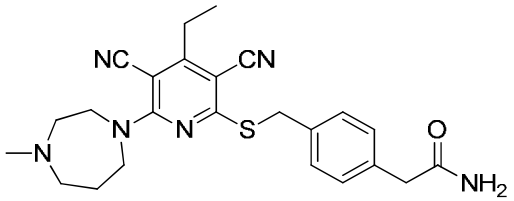


Se disolvió 1,4-fenilenedimetanol (1,0 g, 7,24 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió trietilamina (2,018 ml, 14,48 mmol), seguido de una solución de anhídrido acético (0,683 ml, 7,24 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano. La reacción se agitó durante una noche y después se calentó a 60 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a 10 ºC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,564 ml, 7,24 mmol) junto con trietilamina (2,018 ml, 14,48 mmol). La reacción se calentó a 25 ºC y se agitó durante 1 hora y se calentó a 60 ºC durante 30

minutos para proporcionar una solución en bruto de acetato de 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)bencilo. Se disolvió 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 250 mg, 0,829 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió DIEA (0,435 ml, 2,488 mmol), seguido en porciones de la solución de acetato de 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)bencilo (en total aprox. 1 equivalente) hasta que desapareció todo el tiol de partida en la CLEM. La reacción se agitó durante 1 hora y se calentó a 60 ºC durante 30 minutos. El tetrahidrofurano se evaporó y el producto en bruto se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna de sílice de 12 g y se purificó (eluyendo con acetato de etilo durante 7 minutos, después un gradiente de 0-45 % (26 % de etanol en acetato de etilo que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio) en acetato de etilo). Las fracciones de producto puras se combinaron para proporcionar acetato de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilo (180 mg, 0,378 mmol, rendimiento de 46 %). CLEM m/z = 464,4 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (CLOROFORMO-d) δ ppm 7,33-7,42 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,77-3,16 (m, 6H), 2,64 (s a, 3H), 2,26-2,55 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 83**

**2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil acetamida**

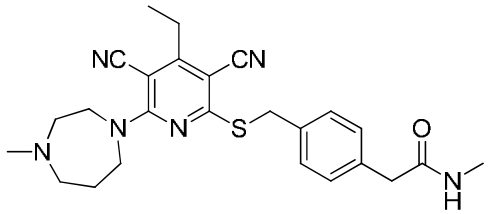



A una solución de ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (síntesis descrita en el ejemplo 72, 51 mg, 0,113 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (43 mg, 0,113 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 0,05 ml de una solución de amoniaco (7 M, 0,05 ml, 0,350 mmol) en metanol. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil) acetamida (35 mg, rendimiento de 69 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 449 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,39 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* =

8,1 Hz, 2H), 5,43 (s a, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,96 (t, *J*=5,96 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,96 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,66 (s a, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s a, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 84**

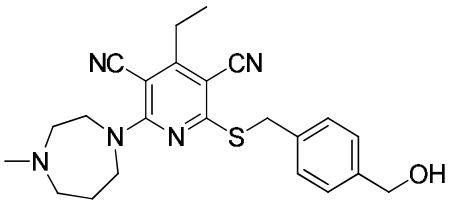
**2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida**



A una solución de ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (síntesis descrita en el ejemplo 72, 51 mg, 0,113 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (43 mg, 0,113 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadió una solución de metilamina (2 M, 0,170 ml, 0,340 mmol) en etanol. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida (37 mg, rendimiento de 71 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 463 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91-7,99 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,83-3,95 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 4,82 Hz, 3H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 85**

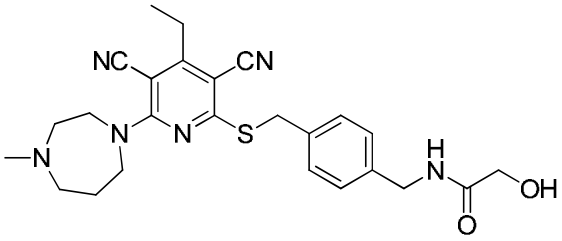
**4-Etil-2-((4-(hidroximetil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se disolvió acetato de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilo (síntesis descrita en el ejemplo 82, 120 mg, 0,259 mmol) en una mezcla 1:2 de tetrahidrofurano:etanol y se añadió 1 ml de NaOH 1 N y la reacción se agitó durante 3 horas. El pH de la solución se ajustó a 7 con HCl 1 N y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre agua y DCM. La capa de DCM se secó con sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 4-etil-2-((4-(hidroximetil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (63 mg, 0,149 mmol, rendimiento de 17,9 %). CLEM m/z = 422,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,21 - 7,41 (m, 4 H), 5,19 (t, *J* = 5,58 Hz, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 4 H), 3,85 - 3,96 (m, 4 H), 3,3-3,35 (m, 2 H), 2,75-2,8 (c, *J* = 7,60 Hz, 2 H), 2,66-2,65 (s a, 2 H), 2,20 - 2,30 (m, 3 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3 H).

## Ejemplo 86

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida**

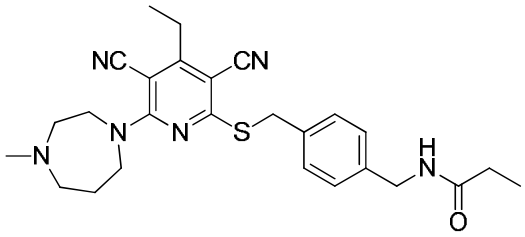


A una solución de ácido 2-hidroxiacético (8 mg, 0,105 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (39 mg, 0,103 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,304 mmol). Después de 2,5 horas, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida (24 mg, rendimiento de 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 479 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,28 (t,

*J* = 6,21 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 5,52 (t, *J*=5,83 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,34 Hz, 2H), 3,78-3,95 (m, 6H), 2,78 (c, *J*=7,44 Hz, 2H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,83-1,97 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 87**

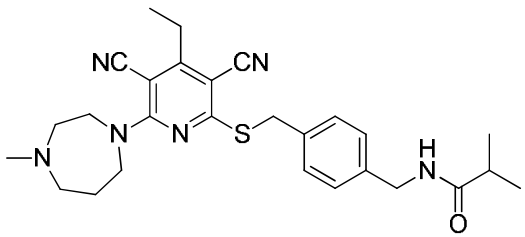
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio) metil)bencil)propionamida**



A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (42,4 µl, 0,304 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de propionilo (8,80 µl, 0,101 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para dar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propionamida (31 mg, rendimiento de 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 477 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,26 (t, *J* = 5,96 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,80-3,96 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,35 Hz, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 1,86-2,00 (m, 2H), 1,18-1,26 (m, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 88**

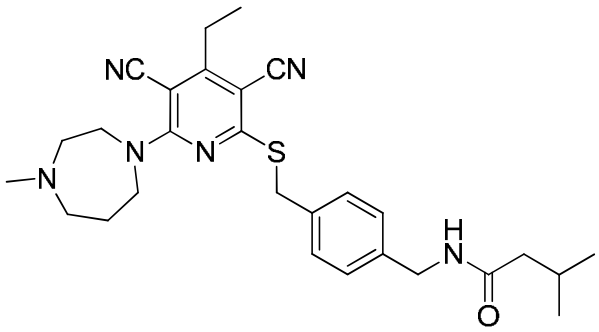
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)isobutiramida**



A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (42,4 µl, 0,304 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de isobutirilo (10,7 µl, 0,102 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Después de dejar calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio) metil)bencil)isobutiramida (30 mg, rendimiento de 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 491 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,25 (t, *J* = 5,96 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, *J* = 8,36 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, *J* = 8,36 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,81-3,98 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,67 (s a, 2H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,83-2,01 (m, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H). 2H oscurecido por DMSO.

**Ejemplo 89**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-metilbutanamida**

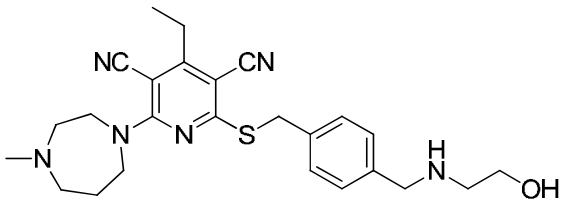



A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (42,4 µl, 0,304 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de 3-metilbutanoílo (12,4 µl, 0,102 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Después de dejar calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-metilbutanamida (32 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 505 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm

8,29 (t, *J* = 5,96 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,17-7,24 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 3,82-3,95 (m, 4H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98-2,03 (m, 3H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,34 Hz, 6H).

**Ejemplo 90**

**4-Etil-2-((4-(((2-hidroxietil)amino)metil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

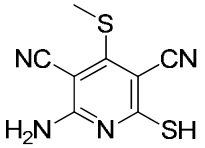



A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (16,57 µl, 0,119 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,4 ml) a 0 ºC se añadió una solución de 2-bromoetanol (8,5 µl, 0,120 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml). Después de agitar a 0 ºC durante una noche, la reacción se calentó después a 40 ºC durante 24 horas más. Se añadieron 8,5 ul más de 2-bromoetanol y 16,6 ul de trietilamina a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 40 ºC durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 4-etil-2-((4-(((2-hidroxietil)amino)metil)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (6 mg, rendimiento de 11 %) en forma de una goma de color pardo claro. CLEM m/z = 465 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,33 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,43-4,51 (m, 3H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,45 (c, *J*=5,66 Hz, 2H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 5,58 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s a, 1H), 1,85-1,98 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 91**

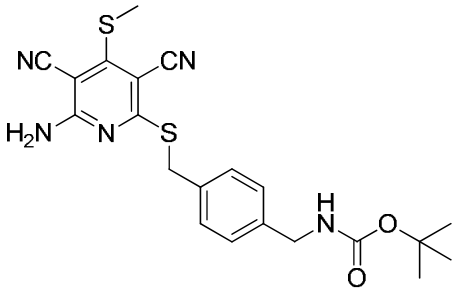
**N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metilamino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**

**Etapa 1: 2-Amino-6-mercapto-4-(metiltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



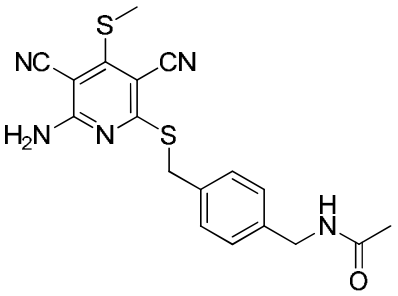
Se añadieron 2-(bis(metiltio)metileno)malononitrilo (10 g, 58,7 mmol) y cianotioacetamida (7,06 g, 70,5 mmol) a un matraz de fondo redondo y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (21 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (16,37 ml, 117 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió a 300 ml de ácido clorhídrico 3 N. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó con succión para proporcionar 2-amino-6-mercapto-4-(metiltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (13,5 g, 54,7 mmol, rendimiento de 93 %). CLEM m/z = 222,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(((6-Amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**



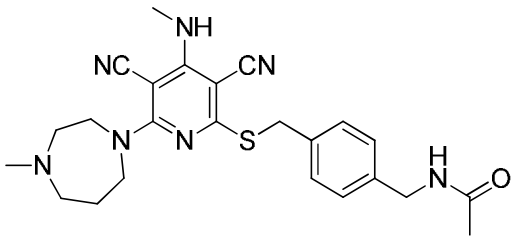
Se añadieron 2-amino-6-mercapto-4-(metiltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 4,50 mmol) y bicarbonato sódico (1 g, 11,90 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó y se añadió a la mezcla lentamente 4-(bromometil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,00 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a un aceite de color amarillo. Este residuo se trituró con DCM/heptano y el precipitado se retiró por filtración para proporcionar, 4-(((6-amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (1,65 g, 3,74 mmol, rendimiento de 83 %). CLEM m/z = 442,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: N-(4-(((6-Amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



Se añadieron 4-(((6-amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (414 mg, 0,938 mmol) y HCl (12 ml, 48,0 mmol; 4 M en 1,4-dioxano) a un matraz de fondo redondo y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta mezcla se concentró al vacío, se suspendió en EtOAc/éter, y el sólido se retiró por filtración y se lavó con éter/heptano. Este precipitado se suspendió en DCM (10 ml) y trietilamina (0,392 ml, 2,81 mmol) y se añadieron anhídrido acético (0,088 ml, 0,938 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el análisis de CLEM indicó el producto deseado. La suspensión se enfrió a 0 ºC y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó con éter/heptano para proporcionar, N-(4-(((6-amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (402 mg) de material en bruto, que se llevó hacia adelante sin purificación. CLEM m/z = 384,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metilamino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



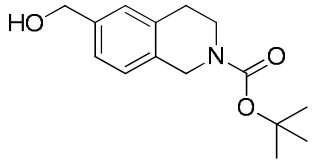
Se añadieron N-(4-(((6-amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (290 mg; material en bruto de la etapa previa) y cloruro de cobre (II) (200 mg, 1,488 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 5 minutos. Se añadió lentamente nitrito de *terc*-butilo (0,15 ml, 1,266 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a 45 ºC durante 60 minutos. La reacción pareció decaer según análisis de CLEM, por lo que se añadieron 0,05 ml de nitrito de *terc*-butilo y 50 mg de $CuCl_2$ a la mezcla calentada y se continuó controlando por CLEM cada 20 minutos. Se añadieron nitrito de *terc*-butilo (0,05 ml) y $CuCl_2$ (50 mg) hasta que el análisis de CLEM indicó un consumo casi completo del material de partida. La mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice/Celite® y se lavó con 4:1 de EtOAc:EtOH. El filtrado se trató

con 1-metil-1,4-diazepano (0,235 ml, 1,891 mmol) y DIPEA (1 ml). La solución se volvió de color azul y la reacción se controló por CLEM hasta el consumo del intermedio de cloro. La solución se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa (0-50-100 % de $NH_4OH$ acuoso al 0,1 % en acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar un residuo. Se añadió metanamina (4 ml, 51,5 mmol; 40 % en $H_2O$) al residuo y se agitó a 50 ºC durante 2 horas. Se concentró a un residuo, que después se purificó en una Columna Ac. C18 usando Cromatografía Isco de fase inversa (0-40-50-100 % de $NH_4OH$ ac. al 0,1 %/Acetonitrilo) y las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron mediante una corriente de nitrógeno para proporcionar, N-(4-(((3,5-diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metilamino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (24 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 6 %). CLEM m/z = 464,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,32 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 4,21 (d, *J* = 5,83 Hz, 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 4 H), 3,13 (s, 3 H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 2,42 - 2,47 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92 (d, *J* = 4,82 Hz, 2 H), 1,85 (s, 3 H).

## Ejemplo 92

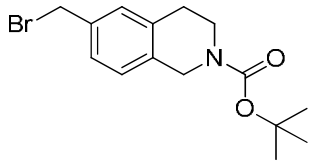
## 2-(((2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: 6-(Hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**



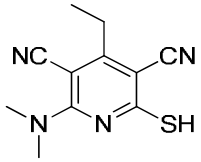

Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1,0 M, 15,87 ml, 15,87 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico (2,0 g, 7,21 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón en un matraz cerrado herméticamente. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se inactivó cuidadosamente con agua y se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($Na_2SO_4$ anhidro) y se evaporaron para dar 6-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g). CLEM m/z = 207,9 $[M+H–isobutileno]^+$.

**Etapa 2: 6-(Bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**



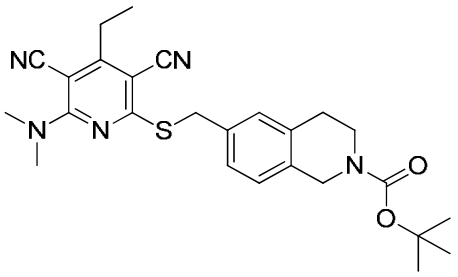
Una solución de 6-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 7,59 mmol) en cloroformo (25 ml) con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,045 ml, 11,39 mmol) a 0 ºC se trató con dibromotrifenilfosforano (4,81 g, 11,39 mmol), se agitó durante 1 hora y después se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 40 g, 0-30 % de diclorometano en heptano) dio 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,33 g, 4,08 mmol, rendimiento de 54 %). CLEM m/z = 270,0, 272,0 $[M+H–isobutileno]^+$.

**Etapa 3: 2-(Dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo**



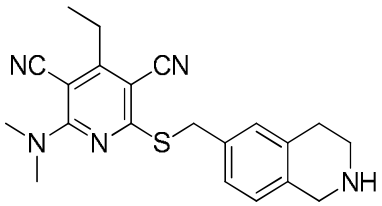
A una suspensión de dimetilamina, hidrocloruro (9,02 g, 111 mmol) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 25 g, 111 mmol) en etanol (100 ml) a –20 ºC se añadió lentamente gota a gota una solución de trietilamina (30,8 ml, 221 mmol) en etanol (20 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a –20 ºC durante 15 minutos antes de calentar a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC, calentando gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se añadió trietilamina (15,41 ml, 111 mmol) y tioacetato potásico (20,21 g, 177 mmol). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura mientras se controlaba el progreso por CLEM. Después de 4 horas, la CLEM indicó que quedaba un poco de intermedio y el producto deseado estaba presente. Por lo tanto, la reacción en bruto se concentró, después se repartió entre una solución acuosa 1 N de HCl y cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con salmuera, agua, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró para retirar el agente de secado. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico y se secó en el horno de vacío para proporcionar 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (22,2 g, 96 mmol, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 233,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 6-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**



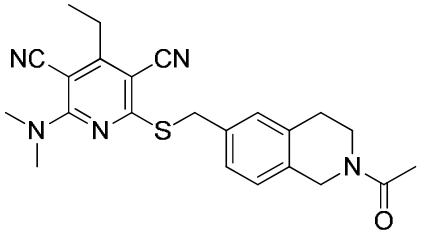
Una solución de 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (256 mg, 0,785 mmol) en cloroformo (20 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,211 ml, 1,177 mmol) se trató con 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (182 mg, 0,785 mmol), después se agitó durante 1 hora. Como la mercaptopiridina era impura, se añadieron alícuotas adicionales para empujar la reacción a finalización. La mezcla se aplicó a gel de sílice y la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 40 g, 0-30 % de acetato de etilo en heptano) dio 6-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (290 mg, 0,607 mmol, rendimiento de 77 %). CLEM m/z = 378,2 $[M+H–Boc]^+$.

**Etapa 5: 2-(Dimetilamino)-4-etil-6-(((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una solución de 6-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (290 mg, 0,607 mmol) en cloroformo (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,00 ml, 12,98 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó y se destiló azeotrópicamente dos veces más con cloroformo. El residuo se recogió en etanol y se añadió carbonato potásico con calor para asegurar la retirada del ácido trifluoroacético. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se recogió en cloroformo y se filtró de nuevo para retirar cualquier carbonato potásico residual. El residuo se cristalizó en éter, el recogido se recogió, se lavó con éter dietílico y heptano, después se secó (50 ºC, alto vacío) para dar 2-(dimetilamino)-4-etil-6-(((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (60 mg, 0,159 mmol, rendimiento de 26,2 %). Las aguas madre se evaporaron para proporcionar un residuo (~100 mg), que se recogió por completo para la siguiente etapa. CLEM m/z = 378,2 $[M+H]^+$.

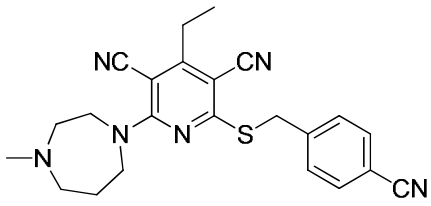
**Etapa 6: 2-(((2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una solución de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-(((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (100 mg, 0,265 mmol) en acetona (10 ml) con carbonato potásico (183 mg, 1,324 mmol) se trató con cloruro de acetilo (0,023 ml, 0,318 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó, el residuo se suspendió en cloroformo y se filtró a través de Celite® y se lavó a su través con cloroformo. La solución se evaporó a una goma, que se agitó en éter dietílico, el sólido resultante se recogió, se lavó con éter dietílico y heptano, después se secó (50 ºC, alto vacío) para dar 2-(((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (60 mg, 0,143 mmol, rendimiento de 54 %). CLEM m/z = 420,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,20-7,27 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 6H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,69-2,80 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 93

## 2-((4-Cianobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



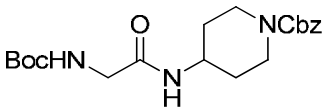
Se disolvió 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 200 mg, 0,664 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y la solución se enfrió a 0 ºC. Se añadió $Et_3N$ (0,185 ml, 1,327 mmol), seguido de la adición gota a gota de 4-(bromometil)benzonitrilo (104 mg, 0,531 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida. La reacción fue rápida y se siguió por CLEM hasta que desapareció el tiol de partida. La N,N-dimetilformamida se evaporó y el residuo en bruto se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El material en bruto se purificó usando una columna de sílice de 12 g (eluyendo con un gradiente de 0 a 47 % de (26 % de

etanol en acetato de etilo que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio) en acetato de etilo) para proporcionar 2-((4-cianobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (250 mg, 0,600 mmol, rendimiento de 90 %). CLEM m/z = 417,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (METANOL-$d_4$) δ ppm 7,72-7,77 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,96 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,22-2,33 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 94

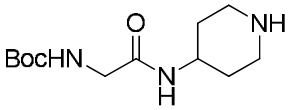
## 2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida, Sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: 4-(2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)acetamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo**



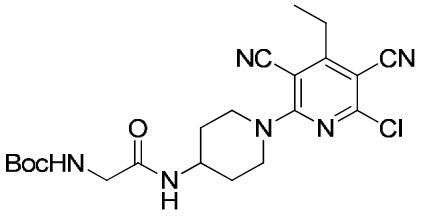

A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (300 mg, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió CDI (417 mg, 2,57 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 ºC y después se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (401 mg, 1,71 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y después la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino) acetamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo en bruto (500 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 414,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (2-Oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo**



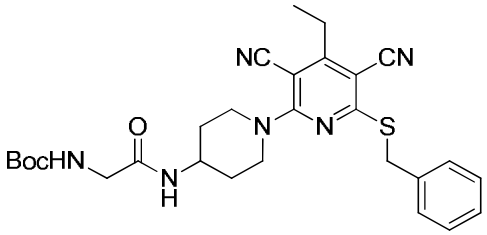

A una solución de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbono (15 % en peso, 40,8 mg, 0,383 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno, después se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (300 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 258,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (2-((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino) -2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**



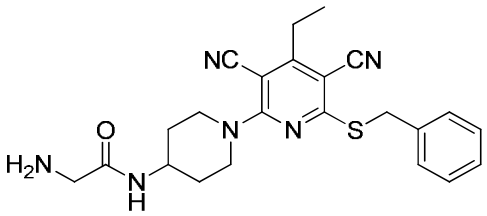
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 264 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió (2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,16 mmol) y trietilamina (0,162 ml, 1,16 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar (2-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (500 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 469,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: (2-((1-(6-(Benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino) -2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (2-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió fenilmetanotiol (139 mg, 1,1 mmol) y carbonato de cesio (729 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar (2-((1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (500 mg) en forma de un sólido de color rojo. CLEM m/z = 557,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 5: 2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il) acetamida, Sal de ácido trifluoroacético**

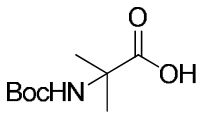


A una solución de (2-((1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo en bruto (500 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar 2-amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 0,219 mmol) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,32 (dt, J = 25,0, 7,1 Hz, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,39 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,41 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,49 (dd, J = 20,6, 10,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 95**

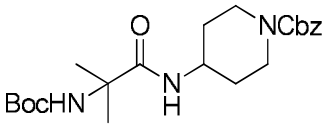
**2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida, sal del ácido fórmico**

**Etapa 1: Ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico**



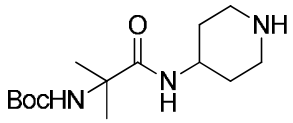
Se disolvió ácido 3-amino-3-metilbutanoico (2,06 g, 17,5 mmol) en agua (40 ml) y $(Boc)_2O$ (4,08 ml, 17,5 mmol) y se añadió hidróxido sódico (0,703 g, 17,5 mmol) en agua (20 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó con una solución sat. de $NH_4Cl$ (200 ml) y acetato de etilo (60 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml ) y salmuera (30 ml), se secó y se concentró a presión reducida para dar el producto, ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (2,1 g, 9,67 mmol, rendimiento de 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,17 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (s, 6H).

**Etapa 2: 4-(2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)- 2-metilpropan amido)piperidin-1-carboxilato de bencilo**



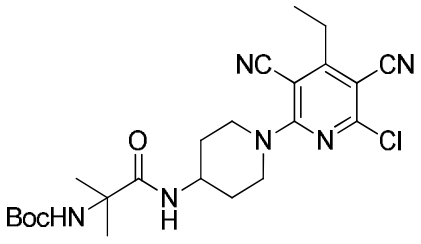

A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (300 mg, 1,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (346 mg, 1,47 mmol), HATU (842 mg, 2,21 mmol) y DIPEA (0,773 ml, 4,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 80 ºC, después se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol para dar 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,192 mmol, rendimiento de 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 442,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: (2-Metil-1-oxo-1-(piperidin-4-ilamino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,192 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbono (15 %en peso, 38,1 mg, 0,358 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno, después se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2-metil-1-oxo-1-(piperidin-4-ilamino)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (340 mg, 1,19 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 286,1 $[M+H]^+$.

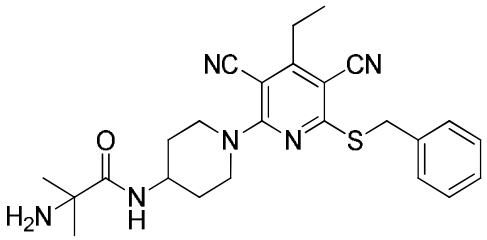
**Etapa 4: (1-((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)- 2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 238 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió (2-metil-1-oxo-1-(piperidin-4-ilamino)propan-2-il) carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,05 mmol) y trietilamina (0,207 ml,

1,48 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavó con salmuera (2 x 50 ml). Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar (1-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto (500 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 497,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 5: 2-Amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida, sal de ácido fórmico**

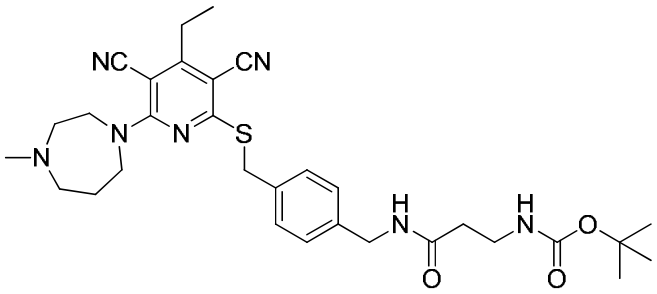


A una solución de (1-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)- 2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió fenilmetanotiol (131 mg, 1,1 mmol) y carbonato de cesio (686 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 500 mg de un aceite de color rojo. Este aceite se disolvió en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar 2-amino-N-(1-(6-(benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida, sal de ácido fórmico (120 mg, 0,23 mmol). CLEM m/z = 463,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,16 (s, 3H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 4,51 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,00 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,54 (dd, J = 21,1, 11,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H). 2H no observado.

## Ejemplo 96

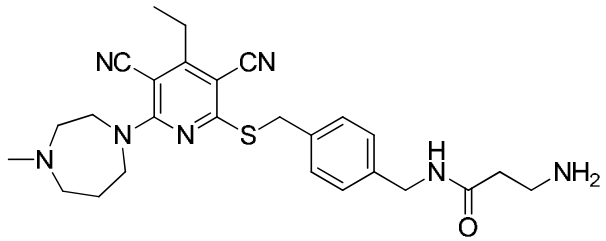
## 3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida

**Etapa 1: (3-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (32 mg, 0,169 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (102 mg, 0,270 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 133 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,270 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener (3-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 67 %) en forma de una goma de color naranja pálido. CLEM m/z = 592 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida**



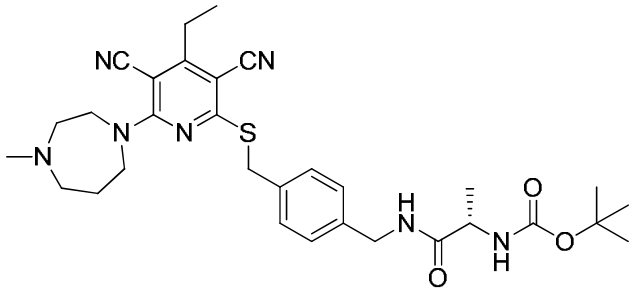
Una suspensión de (3-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (34 mg, 0,057 mmol) en una solución de HCl (4 M, 1,5 ml, 6,0 mmol) en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en MeOH, se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 3-amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida (20 mg, 70,8 %) en forma de una goma de color naranja pálido. CLEM m/z = 492 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,40 (t, *J* = 5,83 Hz,

1H), 7,30-7,38 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 3,83-3,94 (m, 4H), 2,71-2,83 (m, 4H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,48 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (t, *J*=6,59 Hz, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 97

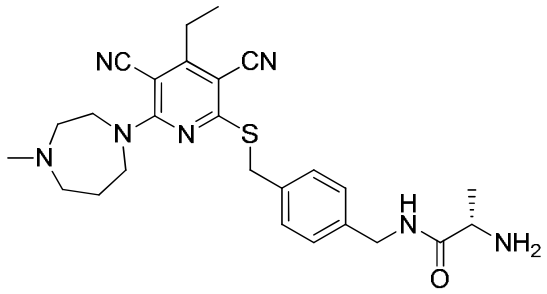
## (S)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida

**Etapa 1: (1-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo**



A una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (20 mg, 0,106 mmol)) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) a 20 ºC se añadió HATU (39 mg, 0,103 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 30 minutos, momento en el que se añadieron 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,304 mmol). Después de agitar a 20 ºC durante una noche, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener (1-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-l)tio)metil)bencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (52 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 592 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (S)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida**

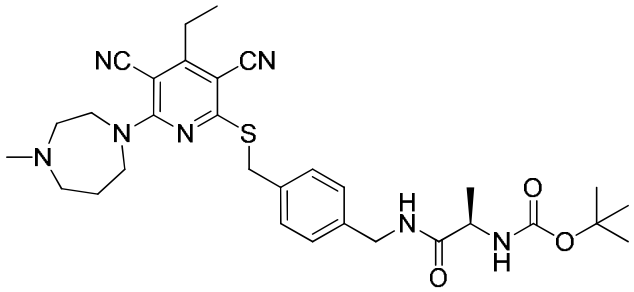


Una suspensión de (1-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (30 mg, 0,051 mmol) en una solución de HCl (4 M, 1,5 ml, 6,0 mmol) en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en metanol y se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir (*S*)-2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-l)tio)metil)bencil)propanamida (23 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 492 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 (t, *J* = 6,08 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,28 (c, *J*=6,84 Hz, 1H), 2,78 (c, *J*=7,44 Hz, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,83 (s a, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 7,10 Hz, 3H).

## Ejemplo 98

## (R)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida

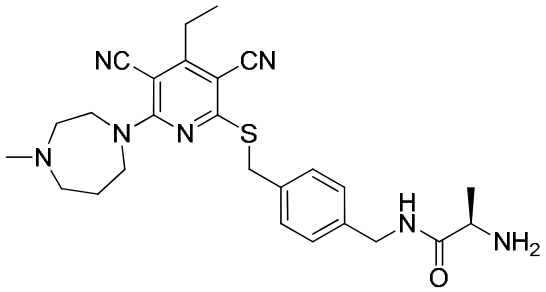
**Etapa 1: (1-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo**



A una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (20 mg, 0,106 mmol)) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) a 20 ºC se añadió HATU (39 mg, 0,103 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 30 minutos, momento en

el que se añadieron 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,304 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para dar (1-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (54 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 592 $[M+H]^+$.

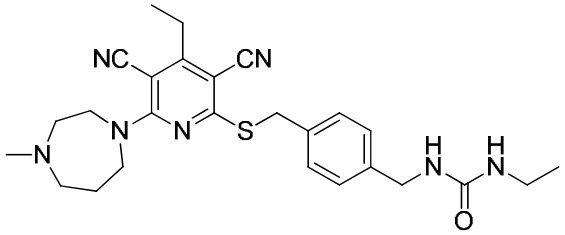
**Etapa 2: (R)-2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida**



Una suspensión de (1-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (34 mg, 0,054 mmol) en una solución de HCl (4 M, 1,5 ml, 6,0 mmol) en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en metanol y se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir (*R*)-2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida (19 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 492 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 (t, *J* = 5,96 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 5,83 Hz, 2H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,28 (c, *J*=6,84 Hz, 1H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,60-2,69 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89-1,99 (m, 2H), 1,83 (s a, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,84 Hz, 3H).

## Ejemplo 99

## 1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-etilurea

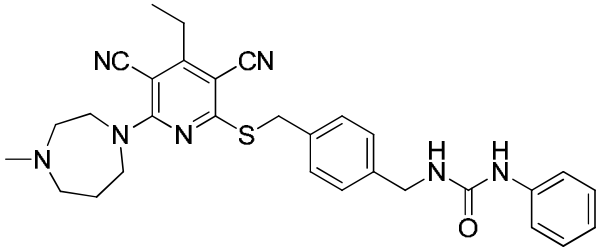


A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (0,028 ml, 0,203 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de etilo (8,02 µl, 0,101 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 1-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-etilurea (27 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 492 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,30-7,37 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,16-7,23 (m, *J* = 8,11 Hz, 2H), 6,28 (t, *J*=5,96 Hz, 1H), 5,88 (t, *J*=5,70 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,02 (dc, *J* = 5,70, 7,14 Hz, 2H), 2,78 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,60-2,69 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,22 (t, *J*=7,60 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,10 Hz, 3H).

## Ejemplo 100

## 1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-fenilurea

**1-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-fenilurea**

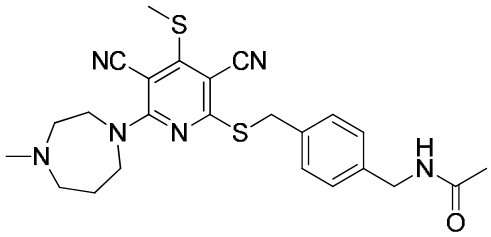


A una solución de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (0,028 ml, 0,203 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de fenilo (0,011 ml, 0,101 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó

con metanol, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para dar 1-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-3-fenilurea (32 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 540 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,15-7,30 (m, 4H), 6,85-6,93 (m, 1H), 6,61 (t, *J*=5,96 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 3,80-3,94 (m, 4H), 2,77 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 101**

**N-(4-(((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



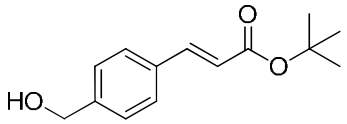
Se añadieron N-(4-(((6-Amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 91, etapa 3, 940 mg, 2,451 mmol) y cloruro de cobre (II) (515 mg, 3,83 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 5 minutos. Se añadió lentamente nitrito de *terc*-butilo (0,5 ml, 4,22 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 60 minutos. El análisis de CLEM indicó que la reacción parecía decaer; se añadieron nitrito de *terc*-butilo (0,05 ml) y $CuCl_2$ (50 mg) a la mezcla calentada y se continuó controlando por CLEM cada 20 min. Se añadieron nitrito *terc*-butilo (0,05 ml) y $CuCl_2$ (50 mg) hasta que el análisis de CLEM indicó un consumo casi completo del material de partida (~10 repeticiones). La mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice/Celite® y se lavó con 4:1 de EtOAc:EtOH. El filtrado se trató con 1-metil-1,4-diazepano (0,761 ml, 6,13 mmol) y DIPEA (1 ml). La solución se volvió de color azul y la reacción se controló por CLEM hasta el consumo del intermedio de cloro. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (0-50-100 % de $NH_4OH$ acuoso al 0,1 % en acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y después se liofilizaron para proporcionar, N-(4-(((3,5-diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (365 mg, 0,759 mmol, rendimiento de 31,0 %). CLEM m/z = 481,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,33 (t, *J* = 5,83 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,11 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,11 Hz, 2 H), 4,47 (s, 2 H),

4,21 (d, *J* = 5,83 Hz, 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 4 H), 2,76 (s, 3 H), 2,64 (s a, 2 H), 2,42 - 2,49 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,94 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 1,85 (s, 3 H).

## Ejemplo 102

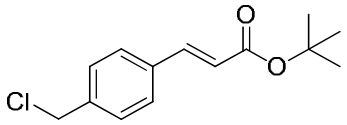
## Ácido (E)-3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrílico, Sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: 3-(4-(Hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo**



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron (4-bromofenil)metanol (2,12 g, 11,33 mmol), trifenilfosfina (0,268 g, 1,020 mmol), acetato de paladio (II) (0,102 g, 0,453 mmol), trietilamina (20 ml, 143 mmol) y acrilato de *terc*-butilo (4,98 ml, 34,0 mmol) en ese orden. Después, la reacción se calentó a 90 ºC. Después de 4 horas, la reacción se comprobó con CLEM y se observó producto y ningún material de partida. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró sobre un lecho de Celite®, después se concentró a presión reducida y después se cargó en una columna Biotage Ultra de 25 g después 10 g doblemente apilada acondicionada con hexano, después se ejecutó 2 minutos a 100 % de hexano, después un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc en hexano durante 30 minutos para dar 3-(4-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo aislado (2,29 g, 9,77 mmol, rendimiento de 86 %) en forma de un aceite de color ámbar oscuro. CLEM m/z = 179,0 $[M+H-isobutileno]^+$.

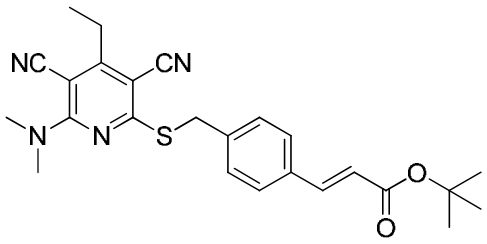
**Etapa 2: 3-(4-(Clorometil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo**



Se enfrió 3-(4-(hidroximetil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo (502 mg, 2,143 mmol) en diclorometano (20 ml) en un baño de hielo, después se añadió cloruro de tionilo (0,172 ml, 2,357 mmol), después se añadió lentamente una solución diluida de DIEA (0,412 ml, 2,357 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida, después se cargó directamente en una columna Biotage Ultra de 10 g acondicionada con hexano, después se ejecutó 2 minutos a 100 % de hexano, después un gradiente de 0 a 25 % de EtOAc en hexano durante 28 minutos para dar 3-(4-(clorometil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butil aislado (416 mg, 1,646 mmol,

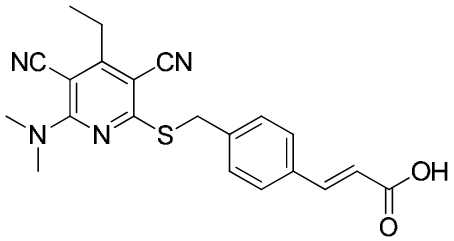
rendimiento de 77 %) en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. CLEM m/z = 197,0 $[M+H–isobutileno]^+$.

**Etapa 3: 3-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo**



A 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 105 mg, 0,447 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió tioacetato potásico (66,4 mg, 0,582 mmol) y trietilamina (0,187 ml, 1,342 mmol). Después, la reacción se calentó a 50 ºC durante 0,5 horas. Después, se añadió 3-(4-(clorometil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo (113 mg, 0,447 mmol) y se continuó calentando a 50 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (10 ml) y se formó un sólido. El sólido se aisló por filtración, después se disolvió en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida, después se cargó en una columna Biotage Ultra de 25 g acondicionada con hexano, después se ejecutó 2 minutos a 100 % de hexano, después un gradiente de 0 a 35 % de EtOAc en hexano 28 minutos para dar las fracciones de producto deseado. Las fracciones con el producto deseado se combinaron, después se concentraron a presión reducida para dar 3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo (168 mg, 0,375 mmol, rendimiento de 84 %) en forma de un aceite. CLEM m/z = 449,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: Ácido (E)-3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrílico, sal de ácido trifluoroacético**



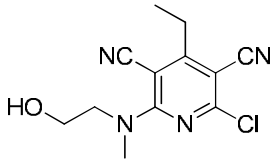
A 3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo (46 mg, 0,103 mmol) se añadió una solución premezclada de ácido trifluoroacético (200 µl, 2,60 mmol) en diclorometano (1,8 ml). Después, la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 4 horas no se observó ningún material de partida.

Después, la reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido, después se añadió acetonitrilo (3 ml) para suspender el sólido. Después, el sólido se aisló por filtración para dar ácido (E)-3-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acrílico, sal de ácido trifluoroacético (28 mg, 0,055 mmol, rendimiento de 53,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 393,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,43 (a, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 15,97 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,11 Hz, 2H), 6,51 (d, *J* = 15,97 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 2,77 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H)

## Ejemplo 103

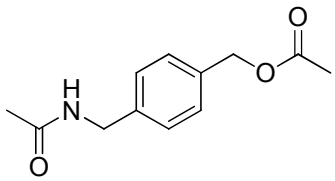
## N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,25 g, 9,99 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (4,18 ml, 30 mmol) y después 2-(metilamino)etanol (750 mg, 9,99 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluída con 100:1 de diclorometano:metanol) para dar 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (2,3 g, 8,69 mmol, rendimiento de 87 %). CLEM m/z = 265,0 $[M+H]^+$.

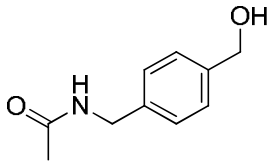
**Etapa 2: Acetato de 4-(acetamidometil)bencilo**




A una solución de (4-(aminometil)fenil)metanol (19 g, 139 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió trietilamina (57,9 ml, 416 mmol) y después gota a gota cloruro de acetilo (21,6 ml, 305 mmol) a 0 ºC. Después, la mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato

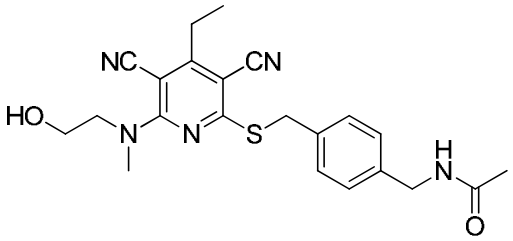
de etilo (60 ml). La fase orgánica se separó y se concentró para dar acetato de 4-(acetamidometil)bencilo en bruto (26 g). CLEM m/z = 443,1 $[2M+H]^+$, 222,1 $[M+H]^+$ (menor).

**Etapa 3: N-(4-(Hidroximetil)bencil)acetamida**



A una solución de acetato de 4-(acetamidometil)bencilo (26 g, 118 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió agua (40 ml) e hidróxido de litio (8,44 g, 353 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se evaporó para retirar tetrahidrofurano y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se concentró y se lavó con acetato de etilo para dar N-(4-(hidroximetil)bencil)acetamida (8,7 g, 48,5 mmol, rendimiento de 41 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,33 (s a, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,16 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 4 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H).

**Etapa 4: N-(4-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida**

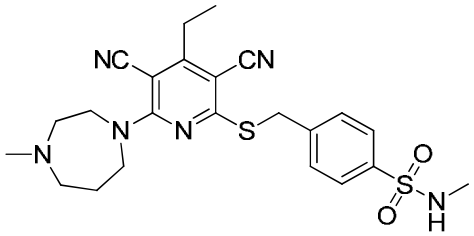


A una suspensión de N-(4-(hidroximetil)bencil)acetamida (930 mg, 5,19 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (1893 mg, 5,71 mmol) y después trifenilfosfina (1497 mg, 5,71 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, después se calentó con éter de petróleo:acetato de etilo (3:1, 50 ml) para dar N-(4-(bromometil)bencil)acetamida en bruto (1,4 g). A una solución de 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (264 mg, 0,997 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (171 mg, 1,496 mmol) y después carbonato potásico (414 mg, 2,99 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas, después se añadieron carbonato potásico (474 mg, 1,144 mmol) y N-(4-(bromometil)bencil)acetamida en bruto (435 mg). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de

etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (30:1 de diclorometano:metanol) y después se recristalizó en metanol para dar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (300 mg, 0,708 mmol). CLEM m/z = 424,3 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,33 (s a, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,88 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,22 (d, J = 4Hz, 2H), 3,86 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,21 (t, J = 8 Hz, 3H).

**Ejemplo 104**

**4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-metilbencenosulfonamida**

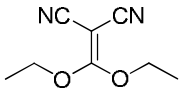


A una solución de N,4-dimetilbencenosulfonamida (1 g, 5,40 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,961 g, 5,40 mmol) y peróxido de benzoílo (0,065 g, 0,270 mmol). El vial se tapó y se calentó a 110 ºC durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una solución en bruto de 4-(bromometil)-N-metilbencenosulfonamida. Después, la solución en bruto de 4-(bromometil)-N-metilbencenosulfonamida se añadió en porciones a una solución preparada por separado de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 180 mg, 0,597 mmol) y DIEA (209 µl, 1,194 mmol) en cloroformo hasta que todo el tiol de partida se había consumido, según se determinó por análisis de CLEM. La reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y la mezcla en bruto resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con 100 % de acetato de etilo, después un gradiente de 10-70 % de (26 % de etanol/acetato de etilo que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio) en acetato de etilo para proporcionar 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-metilbencenosulfonamida (60 mg, rendimiento de 20 %). CLEM m/z = 485,6 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2 H), 3,84 - 4,02 (m, 4 H), 2,93 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,68 - 2,75 (m, 2 H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 1,33 (t, *J* = 7,60 Hz, 3 H).

## Ejemplo 105

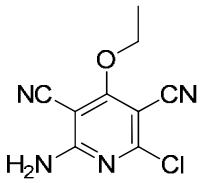
## N-(4-(((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida

**Etapa 1: 2-(Dietoximetileno)malononitrilo**



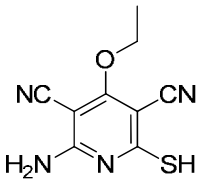
Se añadieron eteno-1,1,2,2-tetracarbonitrilo (6,1 g, 47,6 mmol) y urea (0,858 g, 14,29 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en etanol (40 ml, 773 mmol). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 50 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, después se enfrió a -78 ºC y se agitó durante 30 minutos según se formaba un precipitado de color blanquecino. La suspensión enfriada se filtró y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter frío para proporcionar 2-(dietoximetileno)malononitrilo (2,5 g, 15,04 mmol, rendimiento de 31 %). CLEM m/z = 166,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-Amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo**



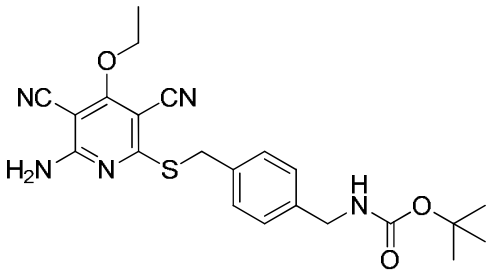
Se añadieron malononitrilo (1,10 g, 16,65 mmol) y *terc*-butóxido potásico (2,0 g, 17,82 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en etanol (100 ml). La mezcla se calentó a 45 ºC durante 5 minutos. Se añadió lentamente 2-(dietoximetileno)malononitrilo (2,5 g, 15,04 mmol) en EtOH (10 ml) a la mezcla y la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al material restante se añadieron secuencialmente acetona (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se enfrió adicionalmente a 0 ºC. El precipitado que se formó se recogió por filtración para proporcionar 2-amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (2,3 g, 10,33 mmol, rendimiento de 69 %). CLEM m/z = 223,0, 225,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-Amino-4-etoxi-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo**



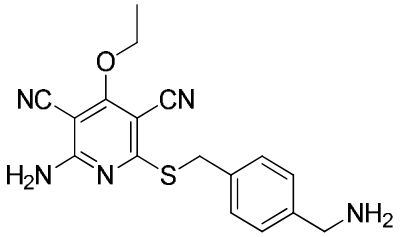
Se añadieron 2-amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (767 mg, 3,45 mmol) y tioacetato potásico (600 mg, 5,25 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en etanol (50 ml). Se añadió trietilamina (1,5 ml, 10,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió más tioacetato potásico (201 mg) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, se añadió una porción final de tioacetato potásico (311 mg) y la reacción se agitó durante una noche. Se había formado un precipitado y la mezcla se enfrió a 0 ºC. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico/heptano para proporcionar 2-amino-4-etoxi-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (1,26 g) en forma de un sólido en bruto. Este material se usó según estaba sin purificación adicional. CLEM m/z = 221,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 4-(((6-Amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**



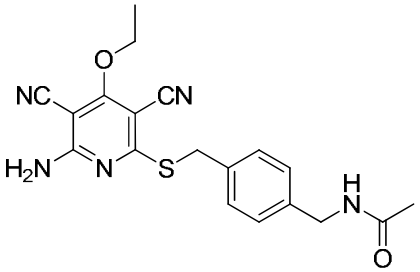
Se añadieron 2-amino-4-etoxi-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (1,275 g; material en bruto de la etapa previa) y bicarbonato sódico (1,05 g, 12,50 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en N,N-dimetilformamida (30 ml). A esta mezcla se añadió lentamente 4-(bromometil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (2 g, 6,66 mmol)y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite de color amarillo resultante se trituró con DCM/heptano y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 4-(((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (2,54 g, 3,47 mmol, 60 %). CLEM m/z = 440,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: Hidrocloruro de 2-amino-6-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo**



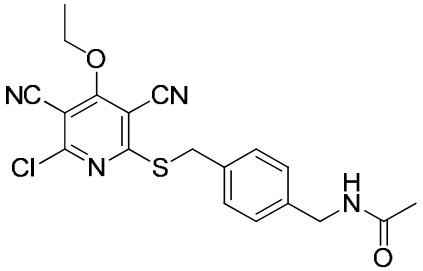
Se añadieron 4-(((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (2,54 g, 3,47 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno (18 ml, 72,0 mmol; 4 N en 1,4-dioxano) a un matraz de fondo redondo y se agitaron a 50 ºC durante 15 minutos. Esta mezcla se concentró al vacío, se suspendió en acetato de etilo/éter y el sólido se recogió por filtración. Después, el sólido se lavó con éter/heptano para proporcionar hidrocloruro de 2-amino-6-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (2,4 g). Este material se usó según estaba sin purificación adicional. CLEM m/z = 340,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: N-(4-(((6-Amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



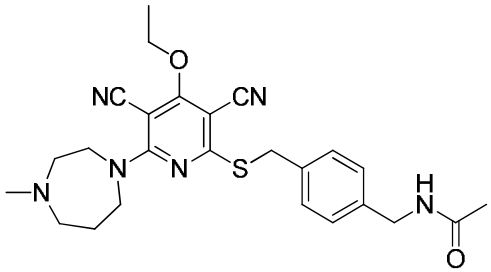
Se suspendió hidrocloruro de 2-amino-6-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (900 mg, material en bruto de la etapa previa) en diclorometano (20 ml) y se añadieron trietilamina (0,831 ml, 5,96 mmol) y anhídrido acético (0,197 ml, 2,087 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión se enfrió a 0 ºC, se filtró y el sólido recogido se lavó con éter/heptano para proporcionar N-(4-(((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida en bruto (999 mg). Este material se usó según estaba sin purificación adicional. CLEM m/z = 382,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 7: N-(4-(((6-Cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



Se añadieron N-(4-(((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (999 mg, material en bruto de la etapa previa) y cloruro de cobre (II) (600 mg, 4,46 mmol) a un matraz de fondo redondo y se suspendieron en acetonitrilo (100 ml). Esta mezcla se calentó a 40 ºC durante 5 min. Se añadió lentamente nitrito de *terc*-butilo (0,575 ml, 4,85 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 4 horas. Se añadieron una cantidad adicional de nitrito de *terc*-butilo (0,1 ml) y $CuCl_2$ (150 mg) a la mezcla calentada y se agitó durante 1 hora. Se añadieron una porción final de nitrito de *terc*-butilo (0,15 ml) y $CuCl_2$ (220 mg). Después de 1 hora, la reacción se consideró completa según análisis de CLEM. La mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice/Celite® y se lavó con 4:1 de acetato de etilo:etanol. El filtrado se concentró para proporcionar N-(4-(((6-cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (660 mg, 1,399 mmol, rendimiento de 53 %) en forma de un sólido de color naranja quemado/pardo. CLEM m/z = 401,1, 403,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 8: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



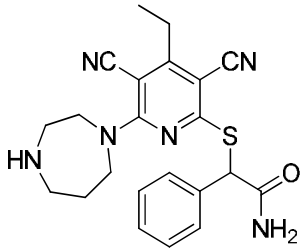
Se añadieron N-(4-(((6-cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (60 mg, 0,127 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (0,1 ml, 0,806 mmol) a un vial. Se añadieron tetrahidrofurano(12 ml) y DIPEA (0,1 ml, 0,573 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (0-40-50-100 % de $NH_4OH$ acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) y se liofilizó para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (19 mg, 0,039 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 479,3 [M+H]+. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ

ppm 8,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,55 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,21 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 - 3,78 (m, 4H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

## Ejemplo 106

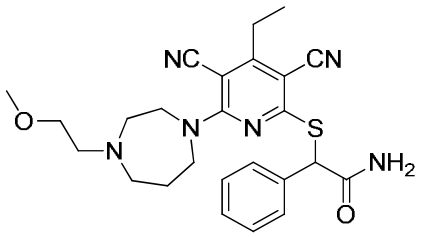
## 2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-((3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




A una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 500 mg, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió 1,4-diazepano (1,57 g, 15,64 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró para dar a una suspensión, que se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico (25 ml) y se secó. El producto en bruto se disolvió en 10 % de MeOH/$CH_2Cl_2$, se absorbió sobre $SiO_2$ (3 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 12 g, usando 20 % de (MeOH que contenía 5 % de $NH_3$) en $CH_2Cl_2$ como eluyente) para proporcionar 2-[[3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (339 mg, rendimiento de 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 419,2 $[M–H]^-$.

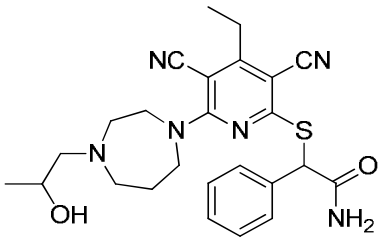
**Etapa 2: 2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**



A una solución de 2-[[3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (30 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió 2-bromoetil metiléter (0,013 ml, 0,14 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 65 ºC durante 5 horas antes de la adición adicional de 2-bromoetil metiléter (0,033 ml, 0,36 mmol) y calentamiento adicional a 65 ºC durante 17 horas más. La mezcla del producto se enfrió, después se añadió agua (7,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío a 50 ºC. El producto en bruto se absorbió sobre $SiO_2$ (0,7 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, usando 20 % de (MeOH que contenía 5 % de $NH_3$) en DCM) para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (25 mg, rendimiento de 73 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 477,3 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 6H), 5,51 (s, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 4H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,87 - 2,68 (m, 4H), 2,67 - 2,56 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 107

## 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

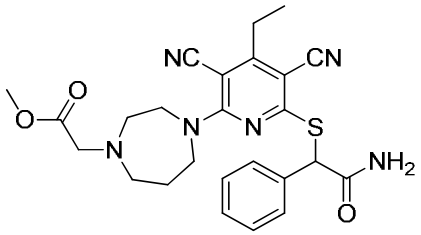


A una solución de 2-[[3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 106, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió 1-bromopropan-2-ol (0,013 ml, 0,14 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 5 horas antes de la adición adicional de 1-bromopropan-2-ol (0,064 ml, 0,70 mmol) y calentamiento a 65 ºC durante 17 horas más. La mezcla del producto se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (7,5 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al

vacío a 50 ºC. El producto en bruto se absorbió sobre $SiO_2$ (0,7 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g) usando 10 % de (MeOH que contenía 5 % $NH_3$) en $CH_2Cl_2$ como eluyente para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (21 mg, rendimiento de 62 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 477,3 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,27 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 4H), 3,79 - 3,58 (m, 1H), 2,90 - 2,69 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,22 (m, 2H), 1,89 (s a, 2H), 1,21 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 108**

**2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo**

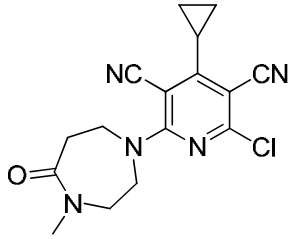



A una solución de 2-[[3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 106, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió cloroacetato de metilo (0,013 ml, 0,14 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 1 hora y se añadieron más cloroacetato de metilo (0,013 ml, 0,14 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,21 mmol). La mezcla se calentó durante 2 horas más, después se añadieron más cloroacetato de metilo (0,013 ml, 0,14 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,21 mmol). Después de un total de 10 horas de calentamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (7,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío a 50 ºC. El producto en bruto se cargó sobre $SiO_2$ usando diclorometano y una pequeña cantidad de metanol y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g), usando 5 % de (MeOH que contenía 5 % $NH_3$) en $CH_2Cl_2$ como eluyente para proporcionar 2-[4-[6-(2-amino-2-oxo-1-fenil-etil)sulfanil-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo (23 mg, rendimiento de 65 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 491,3 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,52 - 7,30 (m, 6H), 5,51 (s, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 4H), 1,88 (s a, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 109

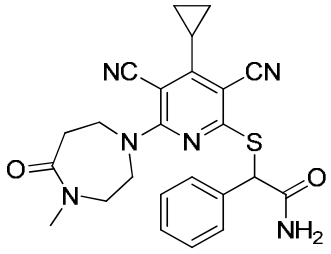
## 2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 300 mg, 1,260 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió 4-metil-1,4-diazepan-5-ona (162 mg, 1,260 mmol) y trietilamina (0,176 ml, 1,260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la reacción, el sólido se filtró y se secó para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (350 mg) en forma de un sólido. CLEM m/z = 329,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**



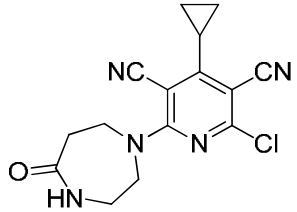
Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (350 mg, 1,061 mmol) y tioacetato potásico (145 mg, 1,274 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (292 mg, 1,274 mmol) y $Et_3N$ (0,296 ml, 2,123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la reacción y el sólido resultante se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con 20:1 de DCM:MeOH) para dar 2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (192,5 mg) en forma

de un sólido. CLEM m/z = 460,6 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 6,75 (s a, 1H), 5,79 (s a, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 4H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 3,08 – 2,91 (m, 5H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 2H), 1,23 – 1,13 (m, 2H).

## Ejemplo 110

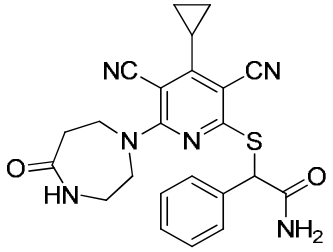
## 2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 237 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió 1,4-diazepan-5-ona (114 mg, 1 mmol), seguido de $Et_3N$ (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de DCM:MeOH) para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 55 %). CLEM m/z = 316,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**

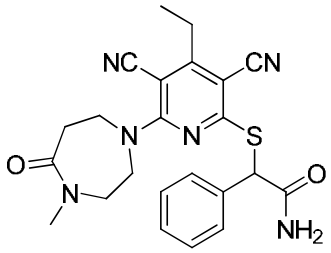


Una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 0,55 mmol) y KSAc (75 mg, 0,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (151 mg, 0,66 mmol) y $Et_3N$ (0,15 ml, 1,1 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice (DCM:MeOH 10:1) para dar 2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (76 mg, 31 %). CLEM m/z = 446,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 4H), 3,36 – 3,32 (m, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 2H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,19 – 1,08 (m, 2H), 1,02 – 0,91 (m, 2H).

## Ejemplo 111

## 2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

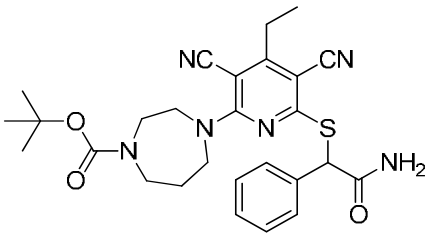



A una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 35 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidrocloruro de 4-metil-1,4-diazepan-5-ona (16 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml), la fase acuosa se lavó con EtOAc (20 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (17 mg, rendimiento de 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 447,2 $[M–H]^–$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,54 - 7,31 (m, 6H), 5,54 (s, 1H), 4,13 - 3,90 (m, 4H), 3,64 (s a, 2H), 2,89 - 2,74 (m, 7H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 112

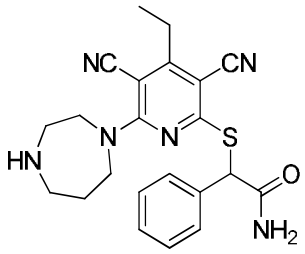
## 2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-[6-(2-Amino-2-oxo-1-fenil-etil)sulfanil-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 117 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con N1-Boc-1,4-diazepano (0,12 ml, 0,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla del producto se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 12 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH en $CH_2Cl_2$) para proporcionar 4-[6-(2-amino-2-oxo-1-fenil-etil)sulfanil-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (118 mg, rendimiento de 77 %) en forma de un cristal incoloro. CLEM m/z = 519 $[M–H]^–$.

**Etapa 2: 2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida, hidrocloruro**

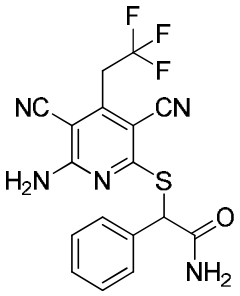


Una solución de 4-[6-(2-amino-2-oxo-1-fenil-etil)sulfanil-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (111 mg, 0,21 mmol) en $CH_2Cl_2$ (0,5 ml) se trató con HCl 2 M en éter dietílico (0,3 ml, 0,6 mmol) y MeOH (2 ml), seguido de una porción adicional de HCl 2 M en éter dietílico (0,7 ml, 1,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se concentró a un volumen de 1 ml por evaporación a 45 ºC, después se trató con HCl 3 M en metanol (1 ml) durante 30 minutos, después se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico y se evaporó a sequedad para formar hidrocloruro de 2-[[3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (87 mg, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 419,2 $[M–H]^–$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,11 (s a, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,55 - 7,31 (m, 6H), 5,51 (s, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 4,10 - 3,87 (m, 2H), 3,30 - 3,12 (m, 3H), 2,93 - 2,68 (m, 2H), 2,18 (s a, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 113

**2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**

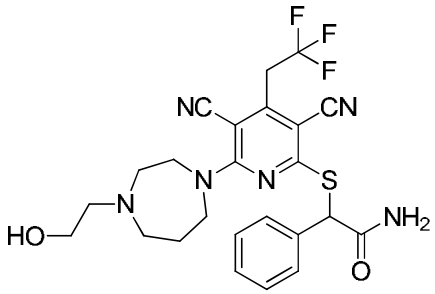
**Etapa 1: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se mezclaron hidrato de 3,3,3-trifluoropropanal (0,31 ml, 3,08 mmol), N-metilmorfolina (0,68 ml, 6,15 mmol) y 2-cianotioacetamida (0,62 g, 6,15 mmol) y se disolvieron en etanol (10 ml). La solución de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla del producto se concentró a presión reducida y los intentos para cristalizar con mezclas de etanol/isohexano/éter dietílico fallaron en formar el producto deseado en forma de un sólido, dando como resultado un aceite de color naranja (282 mg), que se usó sin purificación adicional. Una solución de este aceite (250 mg) y 2-cloro-2-fenil-acetamida (121 mg, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc antes de lavar adicionalmente con cloruro sódico acuoso saturado, seguido de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color rojo, que se dividió en dos porciones. Aproximadamente 60 mg se purificaron por HPLC preparativa para formar 2-[[6-amino-3,5-diciano-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (4,5 mg) en forma de un sólido de color crema. CLEM m/z = 390 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,16 (s a, 1H), 7,85 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 3,78 (c, *J*=10,5 Hz, 2H).

El resto del aceite en bruto se trituró con isohexano, se filtró a presión reducida y se lavó con isohexano para proporcionar 2-[[6-amino-3,5-diciano-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (180 mg) en forma de un sólido cristalino de color pardo.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

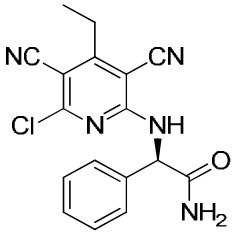


Una suspensión agitada de 2-[[6-amino-3,5-diciano-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida, (180 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se trató con bromuro de cobre (II) (175 mg, 0,78 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,1 ml, 0,8 mmol) y después se calentó a 70 ºC durante 20 minutos en una atmósfera de gas de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml), seguido de agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color verde oscuro. La agitación con isohexano:éter dietílico (1:1, aproximadamente 50 ml) dio como resultado la precipitación de un sólido. La mezcla se filtró y la solución se concentró al vacío para formar un aceite de color verde (54 mg). A una mezcla de 48 mg de este aceite y trietilamina (0,03 ml, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol (17 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para formar 2-[[3,5-diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (5,7 mg) en forma de una película de color amarillo. CLEM m/z = 517,3 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,62 - 7,33 (m, 5H), 5,50 (s, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 4H), 3,95 - 3,80 (m, 4H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,07 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,43 - 2,22 (m, 2H).

## Ejemplo 114

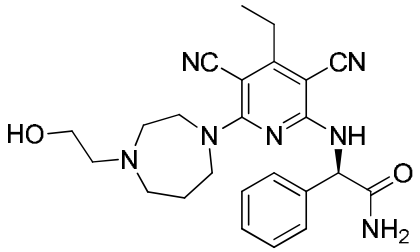
## (2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (R)-2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**



Una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etil-piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 333 mg, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con (R)-2-amino-2-fenilacetamida (446 mg, 2,97 mmol) en una porción a 20 ºC. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), cloruro sódico acuoso saturado, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida para formar (R)-2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida (511 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 338 $[M–H]^-$.

**Etapa 2: (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**

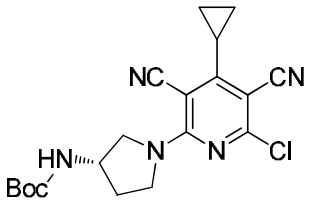


Una solución de 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol (44 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con (R)-2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida, (48 mg, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se cargó sobre $SiO_2$ (1 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-25 % de (metanol que contenía 5 % de $NH_3$) en $CH_2Cl_2$), seguido de trituración con éter dietílico para dar (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida (56 mg, rendimiento de 89 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 446 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,51 - 7,25 (m, 6H), 7,11 (d a, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,74 (s a, 4H), 3,50 (s a, 2H), 3,21 - 2,52 (m, 8H), 2,05 - 1,75 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 115

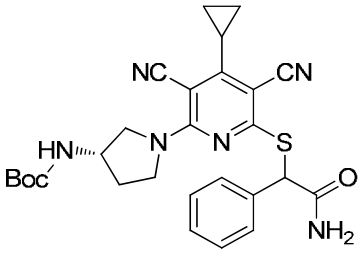
## 2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (S)-(1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



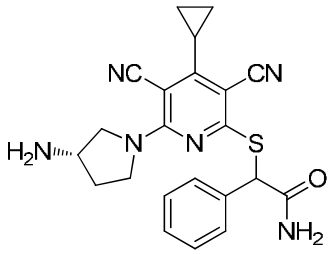
A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 238 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (186 mg, 1 mmol), seguido de trietilamina (101 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar (S)-(1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 77 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 409,9 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: ((3S)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



Una solución de (S)-(1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,77 mmol) y KSAc (106 mg, 0,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (212 mg, 0,92 mmol) y $Et_3N$ (155 mg, 1,54 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-2 % de MeOH en DCM) para dar ((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 518,8 $[M+H]^+$.

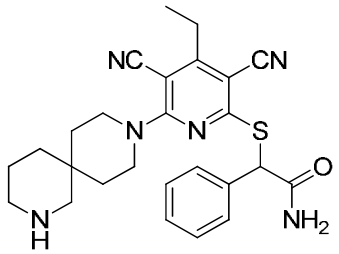
**Etapa 3: 2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida**



A una solución de ((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamatode *terc*-butilo (280 mg, 0,54 mmol) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se concentró, se vertió en agua (50 ml), se basificó con una solución sat. de $NaHCO_3$ (a pH = 9) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de $CH_2Cl_2$:MeOH) para dar 2-({6-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida (80 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 418,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,90 (s a, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,43 – 7,25 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,01 – 3,70 (m, 3H), 3,65 – 3,44 (m, 3H), 2,16 – 1,92 (m, 3H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,17 – 1,08 (m, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H).

**Ejemplo 116**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

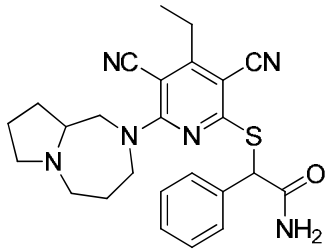


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) e hidrocloruro de 2,9-diazaespiro[5,5]undecano-2-carboxilato de *terc*-butilo (24 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), seguido de cloruro sódico acuoso saturado (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El material se cargó sobre $SiO_2$ (0,5 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, usando 0-10 % de MeOH en $CH_2Cl_2$ como eluyente) para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en $CH_2Cl_2$ (2 ml) y se

añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50 ºC. La purificación adicional por HPLC preparativa proporcionó 2-[[3,5-diciano-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (13 mg, rendimiento de 37 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 473 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,05 - 3,67 (m, 4H), 3,38 (s a, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 4H), 1,61 (s a, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 117**

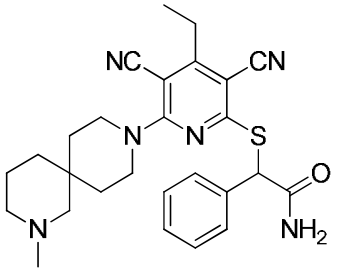
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) y 2,3,4,5,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepina (12 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos antes de que el precipitado se filtrara, se lavara con agua (3 x 10 ml) y se secara al vacío a 50 ºC para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (29 mg, rendimiento de 84 %) en forma de un polvo blanquecino. CLEM m/z = 459 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,99 - 7,86 (m, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 6H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 4,72 - 4,47 (m, 1H), 4,37 - 3,99 (m, 2H), 3,96 - 3,67 (m, 2H), 3,69 - 3,40 (m, 3H), 3,14 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,65 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,10 (s a, 2H), 2,02 - 1,60 (m, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 3H).

**Ejemplo 118**

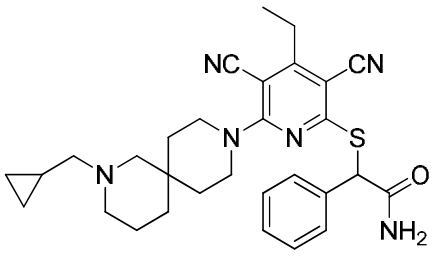
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) e hidrocloruro de 2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecano (17 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla de diaestereoisómeros de 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (15 mg, rendimiento de 41 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 487,3 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,73 - 1,43 (m, 6H), 1,33 (s a, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 119

## Hidrocloruro de 2-((3,5-diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

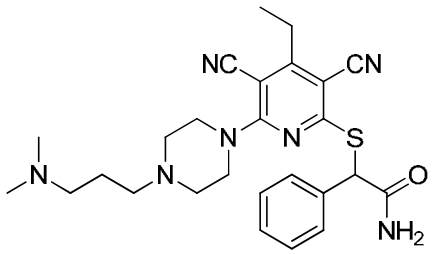


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 27 mg, 0,07 mmol) y dihidrocloruro de 2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecano (21 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,04 ml, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas antes de diluir con EtOAc (20 ml), lavar con agua (3 x 20 ml), una solución saturada de cloruro sódico (25 ml), filtrar a través de una frita hidrófoba y retirar el disolvente a presión reducida.

El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, y el residuo resultante se disolvió en DCM, se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo posterior se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió HCl metanólico (3 M, 0,4 ml). El disolvente se retiró y el producto deseado se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar hidrocloruro de 2-[[3,5-diciano-6-[2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il]-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (18 mg, rendimiento de 47 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 527,4 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,35 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,47 - 7,27 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 5H), 2,06 - 1,74 (m, 6H), 1,48 (s a, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,66 (d a, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,54 - 0,30 (m, 2H).

## Ejemplo 120

## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

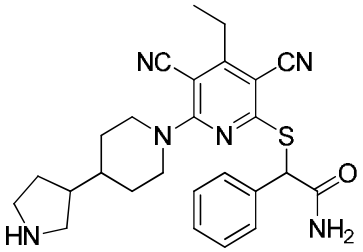



A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) y N,N-dimetil-3-piperazin-1-il-propan-1-amina (15 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla del producto se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g usando 0-10 % de (metanol que contenía un 5 % de amoniaco) en diclorometano como eluyente), seguido de trituración del producto aislado con éter dietílico y posterior secado al vacío para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (20 mg, rendimiento de 54 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 490,3 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,92 -

3,81 (m, 4H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,47 - 2,45 (m, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 121**

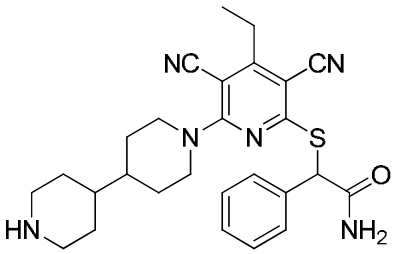
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético**




A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 27 mg, 0,07 mmol) y 3-(4-piperidil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (19 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, usando 0-10 % de metanol en diclorometano como eluyente). El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,73 mmol) y la mezcla posterior se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se trituró con éter dietílico, se secó al vacío a 50 ºC para formar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-pirrolidin-3-il-1-piperidil)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (34 mg, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 473,3 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,67 (s a, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,69 - 4,47 (m, 2H), 3,42 - 3,17 (m, 3H), 3,24 - 2,95 (m, 4H), 2,85 - 2,71 (m, 3H), 2,15 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 122**

**2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético**

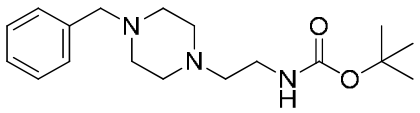


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 25 mg, 0,06 mmol) y 4-(4-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla del producto se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), una solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en diclorometano, se absorbió sobre gel de sílice (0,5 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, usando 0-10 % de metanol en diclorometano como eluyente). El residuo recuperado se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,73 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(4-piperidil)-1-piperidil]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (30 mg, rendimiento de 80 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 487,3 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,44 (s a, 1H), 8,25 - 8,04 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,73 - 4,53 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 2,97 (m, 2H), 2,88 - 2,68 (m, 4H), 1,90 - 1,75 (m, 4H), 1,62 - 1,40 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 123

## 2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

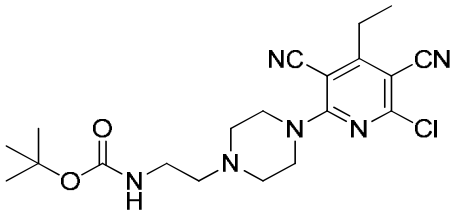
**Etapa 1: (2-(4-Bencilpiperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 1-bencilpiperazina (500 mg, 2,84 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (950 mg, 4,26 mmol) y $K_2CO_3$ (784 mg, 5,68 mmol). La mezcla se agitó a 70 ºC durante 12 horas, después se concentró al vacío y se purificó

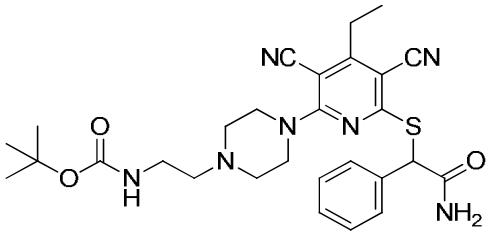
por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de DCM:MeOH) para dar *terc*-butil (2-(4-bencilpiperazin-1-il)etilo) (730 mg, 81 %) en forma de un aceite. CLEM m/z = 320,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2-(4-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (730 mg, 2,3 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd/C (73 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 400 mg de un residuo. A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 393 mg, 1,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente se añadió el residuo anterior y $Et_3N$ (0,24 ml 1,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:60 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar (2-(4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (560 mg, 77 %). CLEM m/z = 419,0 $[M+H]^+$.

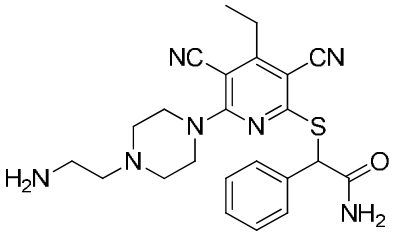
**Etapa 3: (2-(4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo**



Una solución de (2-(4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,72 mmol) y KSAc (98 mg, 0,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 197 mg, 0,86 mmol) y $Et_3N$ (0,2 ml, 1,44 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 de DCM:MeOH) para dar (2-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 53 %). CLEM m/z = 549,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

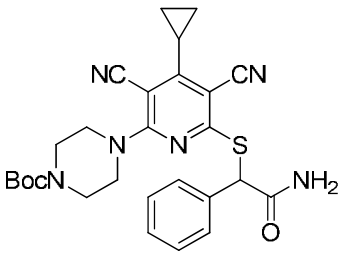


A una solución de (2-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 0,38 mmol) en DCM (4 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 de DCM:MeOH) para dar 2-((6-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (135 mg, 79 %). CLEM m/z = 449,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 4H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 – 2,62 (m, 6H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). 4H no observado.

## Ejemplo 124

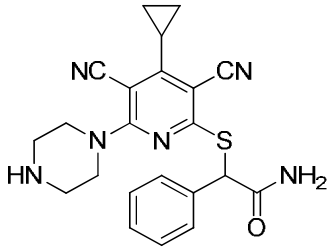
## 2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**



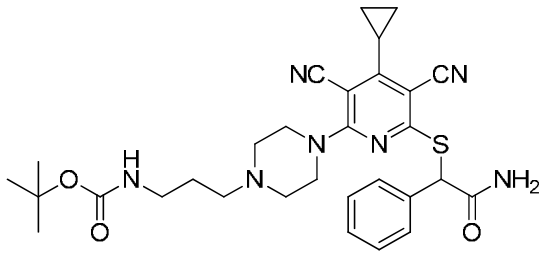
Una mezcla de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 30, etapa 1, 1,2 g, 3,1 mmol) y tioacetato potásico (423 mg, 3,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 850 mg, 3,71 mmol) y $Et_3N$ (939 mg, 9,3 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:80 de MeOH:$CH_2Cl_2$) para dar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,45 g, 90 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 518,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



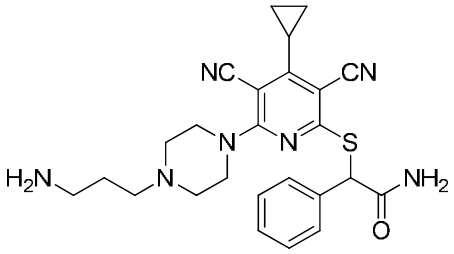
Una mezcla de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,45 g, 2,79 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrarse la mezcla de reacción, el residuo restante se vertió en agua (100 ml), se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ a pH 9 y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (1,0 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 419,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (3-(4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo**



Una mezcla de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (500 mg, 1,19 mmol), (3-bromopropil)carbamato de *terc*-butilo (341 mg, 1,43 mmol), $K_2CO_3$ (328 mg, 2,38 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 70 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1 de $CH_2Cl_2$:metanol) para dar (3-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, rendimiento de 29 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 576,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

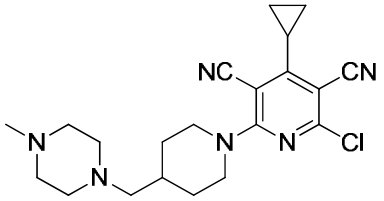


Una mezcla de (3-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,34 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se vertió en agua (50 ml), se hizo básico mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1 de $CH_2Cl_2$:metanol) para dar 2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (80 mg, rendimiento de 48 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 475,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 4,55 – 3,55 (m, 4H), 3,33 – 2,99 (m, 8H), 2,25 – 2,10 (m, 3H), 1,30 – 1,23 (m, 2H), 1,16 – 1,07 (m, 2H). 4H no observado.

## Ejemplo 125

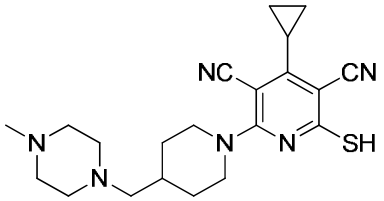
## Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



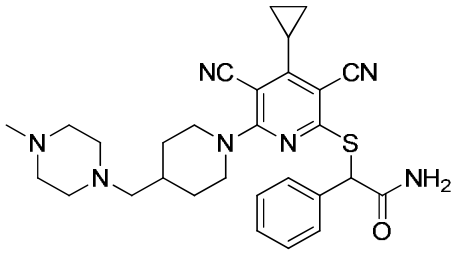
Se disolvieron 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 500 mg, 2,1 mmol) y 1-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)piperazina (500 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadió trietilamina (250 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 1,8 mmol). CLEM m/z = 398,8 [M+H]+.

**Etapa 2: 4-Ciclopropil-2-mercapto-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (700 mg, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (208 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, después la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 1,8 mmol). CLEM m/z = 396,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: Trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

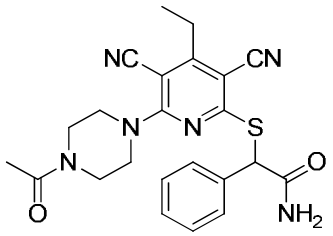


Se disolvió 4-ciclopropil-2-mercapto-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (700 mg, 1,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5,

500 mg, 1,9 mmol) y carbonato potásico (300 mg, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (200 mg, 17,3 %). CLEM m/z = 529,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ppm 7,54 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 4,66 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 3,41 (s, 4H), 3,18 (td, J = 12,4, 6,2 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,64 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 - 1,92 (m, 4H), 1,43 - 1,29 (m, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H). 2H no observado.

**Ejemplo 126**

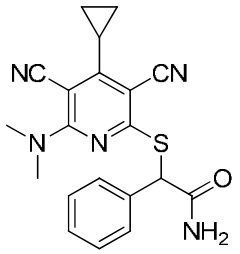
**2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida, (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 21 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con 1-acetilpiperazina (20 mg, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se cargó en seco sobre gel de sílice (0,9 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-5 % de MeOH en $CH_2Cl_2$) para proporcionar 2-[[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (22 mg, 0,049 mmol, rendimiento de 94 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 449 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 6H), 5,54 (s, 1H), 4,05 - 3,79 (m, 4H), 3,67 - 3,53 (m, 4H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 127**

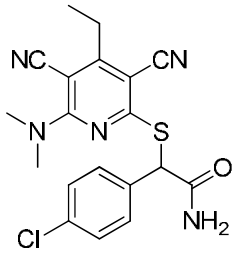
**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una suspensión agitada de 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-ciclopropil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 51, etapa 2, 200 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se trató con bromuro de cobre (II) (217 mg, 0,97 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,12 ml, 1 mmol), después se calentó a 70 ºC durante 20 minutos en una atmósfera de gas de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se cargó directamente sobre gel de sílice (1,2 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 20-100 % de EtOAc en isohexano) para dar 92 mg de un sólido de color verde pálido, que parecía estar degradándose y era inestable. Una solución del sólido en bruto (35 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (1 ml) se trató con una solución de dimetilamina (2 M en metanol, 0,01 ml, 0,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla del producto se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó por HPLC preparativa para formar 2-[[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (7,2 mg), en forma de un sólido de color crema. CLEM m/z = 376,1 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,22 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,28 - 1,95 (m, 1H), 1,24 - 0,87 (m, 4H).

**Ejemplo 128**

**2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida**

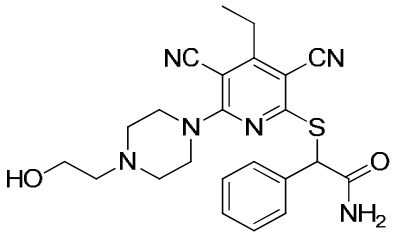


A una suspensión de ácido 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-acético (250 mg, 1,34 mmol) en DCE (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,29 ml, 4,02 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla del producto se concentró a presión reducida para formar cloruro de 2-cloro-2-(4-clorofenil)acetilo en bruto (244 mg) en forma de un sólido de color crema que no se purificó. El sólido de color crema (240 mg) se disolvió en

una solución de hidróxido de amonio (10 ml, 157,66 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que cesó el desprendimiento de gas de HCl. La mezcla del producto se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar 2-cloro-2-(4-clorofenil)acetamida (78 mg) en forma de un sólido de color crema, que no se caracterizó bien debido a la inestabilidad. Se disolvió 2-(dimetilamino)-4-etil-6-sulfanil-piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 25 mg, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), seguido de la adición de 2-cloro-2-(4-clorofenil)acetamida, (24 mg, 0,12 mmol) y después hidrogenocarbonato sódico (20 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla del producto se diluyó con agua y el precipitado resultante se lavó con agua, seguido de éter dietílico a presión reducida para formar 2-(4-clorofenil)-2-[[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etil-2-piridil]sulfanil]acetamida (13 mg, 0,0325 mmol), en forma de un sólido de color crema. CLEM m/z = 398,1 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 - 7,36 (m, 4H), 6,58 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,42 (s, 6H), 2,94 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 129**

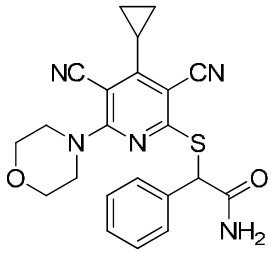
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida, (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 15 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,012 ml, 0,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla del producto se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH, 0-1 % de $NH_3/CH_2Cl_2$) para dar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (12 mg, 0,0266 mmol, rendimiento de 71 %), en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 451 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,59 - 4,40 (m, 1H), 3,98 - 3,76 (m, 4H), 3,66 - 3,44 (m, 2H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 6H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 130**

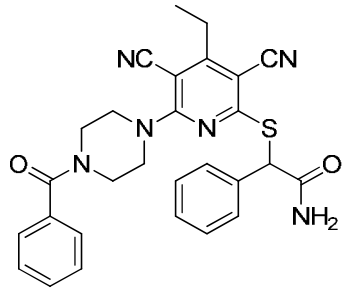
**2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida**



Una suspensión agitada de 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-ciclopropil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 51, etapa 2, 200 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) se trató con bromuro de cobre (II) (217 mg, 0,97 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,12 ml, 1 mmol), después se calentó a 70 ºC durante 20 minutos en una atmósfera de gas de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se cargó directamente sobre gel de sílice (1,2 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 20-100 % de EtOAc en isohexano) para dar 92 mg de un sólido de color verde pálido, que parecía estar degradándose y era inestable. Una solución del sólido en bruto (50 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (0,5 ml) se trató con morfolina (0,03 ml, 0,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla del producto se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (pH alto) para proporcionar 2-[(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (8,8 mg, 0,0210 mmol), en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 418,1 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,20 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 4H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,17 - 1,10 (m, 2H), 1,01 - 0,94 (m, 2H).

**Ejemplo 131**

**2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

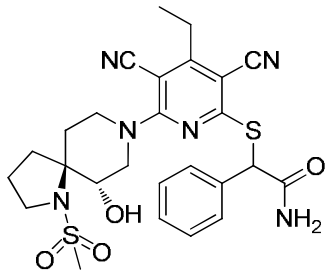


Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida, (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 15 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con

N-benzoilpiperazina (17,78 mg, 0,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla del producto se cargó en seco sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho RediSep de 4 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH, 0-1 % de $NH_3/CH_2Cl_2$), seguido de trituración con éter dietílico para formar 2-[[6-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpirindin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (13 mg, 0,0255 mmol, rendimiento de 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. . CLEM m/z = 509,1 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,87 (s a, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 7H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 3,98 (s a, 4H), 3,77 (s a, 2H), 3,52 (s a, 2H), 2,78 (c, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 132**

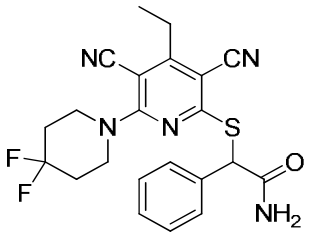
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 27 mg, 0,07 mmol) y (5S,6S)-1-metilsulfonil-1,8-diazaespiro[4,5]decan-6-ol (17,34 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (4 mg, rendimiento de 11 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 533,3 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 - 7,30 (m, 6H), 7,07 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 4,5, 10,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 4,08 - 3,83 (m, 1H), 3,70 - 3,52 (m, 1H), 3,45 - 3,26 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,56 - 2,21 (m, 2H), 2,07 - 1,70 (m, 3H), 1,37 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 133**

**2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

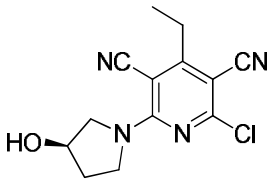


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,070 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (13 mg, 0,08 mmol), seguido de trietilamina (0,023 ml, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-6-(4,4-difluoro-1-piperidil)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (22 mg, 67 %), en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 440,2 $[M–H]^-$. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,96 (t a, *J* = 5,5 Hz, 4H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,29 - 2,03 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 134

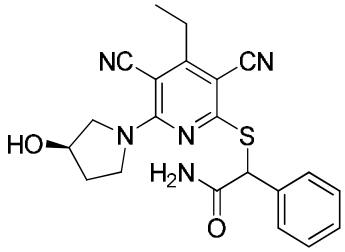
## (R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (R)-2-Cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



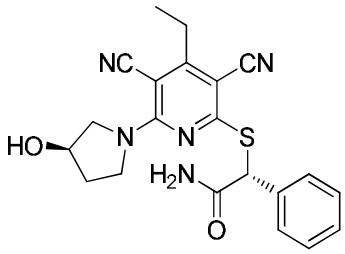
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 600 mg, 2,65 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (231 mg, 2,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió trietilamina (0,370 ml, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar (R)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (560 mg, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido pálido. CLEM m/z = 277,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de (R)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,81 mmol) y tioacetato potásico (248 mg, 2,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 497 mg, 2,17 mmol) y trietilamina (0,504 ml, 3,61 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el residuo restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:50 de MeOH:DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (400 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

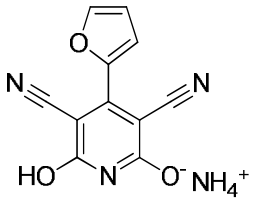


Se separó 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (300 mg, 0,736 mmol) por HPLC prep. quiral (columna Chiralpak-IB, eluyente hexano-EtOH (con dietilamina)) para dar (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (80 mg). CLEM m/z = 408,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,01 – 3,66 (m, 4H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 – 1,86 (m, 2H), 1,21 (c, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 135**

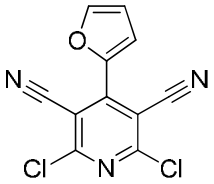
**2-((3,5-diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio**



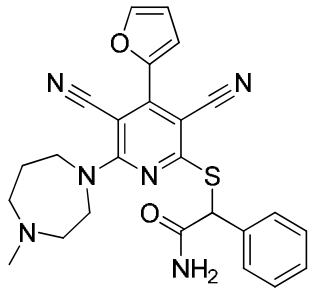
A una solución de furan-2-carbaldehído (13,9 g, 145 mmol) y 2-cianoacetamida (12,16 g, 145 mmol) en agua (150 ml) se añadió hidróxido de amonio (7,99 ml, 25 %, acuoso). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol frío. El sólido se trituró con metanol y se secó en un horno para dar 3,5-diciano-4-(furan-2-il)-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio (13 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 226,1 $[M]^-$.

**Etapa 2: 2,6-dicloro-4-(furan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadió lentamente 3,5-diciano-4-(furan-2-il)-6-hidroxipiridin-2-olato de amonio (9 g, 36,8 mmol) a $POCl_3$ (90 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se agitó a 150 ºC durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada por hielo. El sólido se recogió por filtración, se secó y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluída con 0-10 % de DCM-hexanos) para dar 2,6-dicloro-4-(furan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 – 7,88 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 3,7, 1,7 Hz, 1H).

**Etapa 3: 2-((3,5-diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

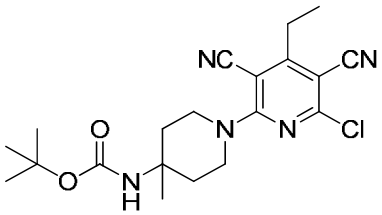


A una solución de 2,6-dicloro-4-(furan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 0,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió gota a gota 1-metil-1,4-diazepano (82 mg, 0,72 mmol), seguido de trietilamina (0,105 ml, 0,76 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió KSAc (104 mg, 0,91 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 208 mg, 0,91 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,52 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluída con 0-10 % de MeOH-DCM) y se trituró con éter dietílico para dar 2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida (26 mg, 7,12 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 473,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 6H), 6,65 (s, 2H), 5,63 (s a, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,15 – 3,82 (m, 4H), 3,01 – 2,83 (m, 2H), 2,79 – 2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,07 (m, 2H).

## Ejemplo 136:

## 2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

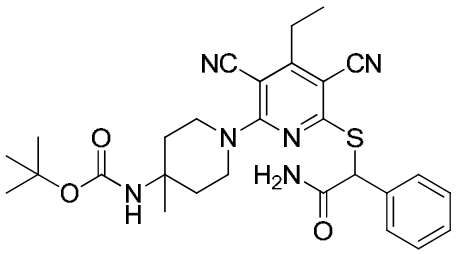
**Etapa 1: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 316 mg, 1,400 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,400 mmol) y trietilamina (142 mg 1,400 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró para dar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-

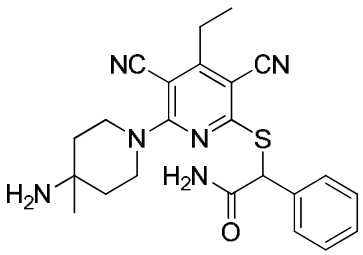
etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, rendimiento de 57 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 426,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 0,792 mmol) en DMF (4 ml) se añadió tioacetato potásico (136 mg, 1,188 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se combinó con una reacción similar realizada usando 123 mg (0,305 mmol) de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo como material de partida. A la reacción combinada se añadió carbonato potásico (303 mg, 2,192 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 377 mg, 1,644 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (540 mg, 1,010 mmol). CLEM m/z = 535,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



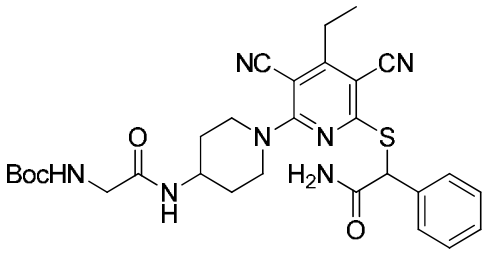
Se añadió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,430 mmol) a una solución de ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El pH se ajustó a 7-8. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para

dar el producto 2-((6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (130 mg, rendimiento de 70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 435,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 3H), 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,36 - 4,09 (m, 2H), 3,79 - 3,61 (m, 2H), 2,78 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 137:**

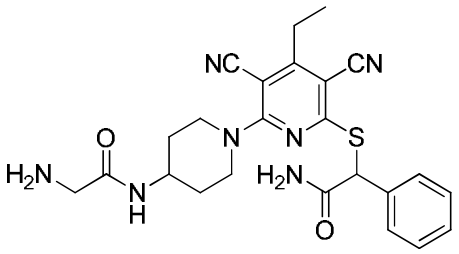
**2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida, Sal de ácido trifluoroacético**

**Etapa 1: (2-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**




Una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,212 g, 5,36 mmol), (2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,38 g, 5,36 mmol) y trietilamina (1,085 g, 10,73 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (1/1) para proporcionar 1,5 g de residuo. A una solución de este residuo (0,9 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (0,276 g, 2,416 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trató con $K_2CO_3$ (0,557 g, 4,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,699 g, 3,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró al vacío, y el residuo se trituró con EtOAc/hexano (1/1) para dar (2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,6 g). CLEM m/z = 578,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida**

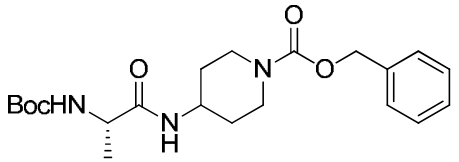


A una solución de (2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,55 g) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (868 mg, 7,62 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (eluyendo con 0,1 % de Me-CN/TFA) para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida (120 mg). CLEM m/z = 478,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,56 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,94 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 138:**

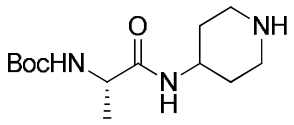
**(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida, Sal de ácido trifluoroacético**

**Etapa 1: 4-(2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)acetamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo**



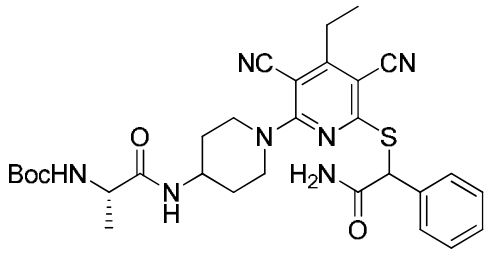
Una mezcla de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (6,4 g, 27,3 mmol), ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (5,17 g, 27,3 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol (4,43 g, 32,8 mmol), N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (5,09 g, 32,8 mmol) y 4-metilmorfolina (5,53 g, 54,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (8,6 g, rendimiento de 58 %). CLEM m/z = 428,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 1-Oxo-1-(piperidin-4-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo**



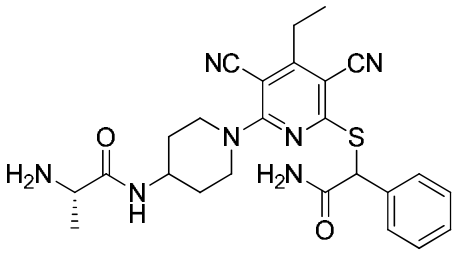
A una solución de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (2,34 g, 5,77 mmol) en metanol (50 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,7 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ durante una noche, después se filtró y se concentró al vacío para dar (1-oxo-1-(piperidin-4-ilamino)propan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo en bruto (1,56 g). CLEM m/z = 272,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (S)-1-(1-(6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,300 g, 5,75 mmol), (1-oxo-1-(piperidin-4-ilamino)propan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,56 g, 5,75 mmol) y trietilamina (1,163 g, 11,50 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos /EtOAc (1/1) para dar (1-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,8 g, 3,90 mmol, rendimiento de 68 %). A una solución de (1-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (920 mg, 1,996 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (274 mg, 2,395 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trató con $K_2CO_3$ (552 mg, 3,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 692 mg, 2,99 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/hexano (1/1) para dar ((2S)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,7 g). CLEM m/z = 592,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: (2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida, sal de ácido trifluoroacético**

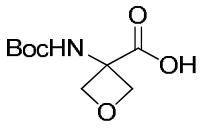


A una solución de ((2S)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,65 g, 1,098 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,253 g, 10,98 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de HPLC prep. (eluyendo con 0,1 % de Me-CN/TFA) para dar (2S)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida, sal de ácido trifluoroacético (110 mg, rendimiento de 17 %). CLEM m/z = 492,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,44 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 139:

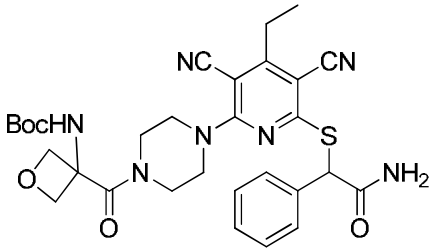
## 2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal del ácido fórmico

**Etapa 1: Ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxílico**



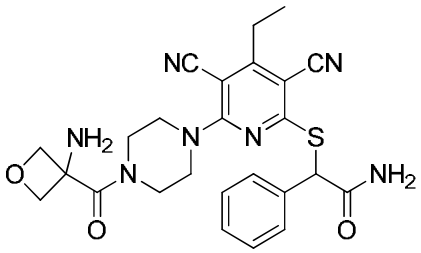
Una mezcla de ácido 3-aminooxetano-3-carboxílico (800 mg, 6,83 mmol), hidróxido de tetrametilamonio (507 mg, 5,56 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1640 mg, 7,51 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó durante 12 horas a 50 ºC. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxílico (1,3 g, rendimiento de 88 %). CLEM m/z = 218,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (3-(4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



Se añadieron ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxílico (120 mg, 0,552 mmol), 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 55, 247 mg, 0,608 mmol), N-((etilimino)metileno)-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (103 mg, 0,663 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se agitó durante 4 horas a 30 ºC. Después, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (3-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, rendimiento de 69 %). CLEM m/z = 628,2 $[M+Na]^+$.

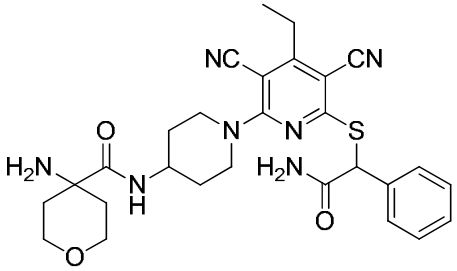
**Etapa 3: 2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido fórmico**



Se añadió (3-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,380 mmol) en diclorometano (20 ml), seguido de ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 ml, 39,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 25 ºC, y después se lavó con agua (30 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((6-(4-(3-aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido fórmico (100 mg, rendimiento de 48 %). CLEM m/z = 506,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,90 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00-3,85 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 140**

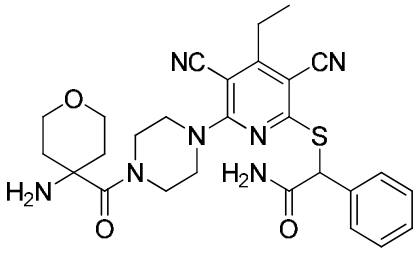
**4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético**



A una solución de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 143, etapa 2, 1 g, 2,378 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron HATU (0,904 g, 2,378 mmol), trietilamina (0,241 g, 2,378 mmol) y ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (0,583 g, 2,378 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante una noche. Después, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con Hexano/EtOAc. El derivado de Boc resultante se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió TFA (2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 4-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 0,181 mmol, rendimiento de 8 %). CLEM m/z = 548 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,42 (s, 3H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,53 (t, J = 14,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,33 (dd, J = 11,5, 6,3 Hz, 2H), 2,77 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,89 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 141**

**2-((6-(4-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético**

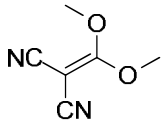


A una solución de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el Ejemplo 55, 800 mg, 1,968 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió HATU (748 mg, 1,968 mmol), trietilamina (199 mg, 1,968 mmol) y ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (483 mg, 1,968 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante una noche, se concentró a presión reducida y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hexano/EtOAc para dar el derivado de Boc. El derivado de Boc se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 2-((6-(4-(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, rendimiento de 9 %). CLEM m/z = 534 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,53 (s, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,94 - 3,65 (m, 8H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,77 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 142

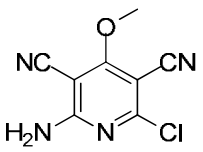
## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (2-(Dimetoximetileno)malononitrilo)**



La mezcla de reacción de eteno-1,1,2,2-tetracarbonitrilo (10,23 g, 80 mmol), urea (1,439 g, 23,96 mmol) y metanol (30,7 ml, 759 mmol) se agitó durante 50 minutos. Se añadió éter (150 ml) a la mezcla de reacción, después se enfrió a -78 ºC con agitación durante 60 minutos. El sólido se filtró y se lavó con éter/hexano frío para proporcionar 2-(dimetoximetileno)malononitrilo (8,35 g, 60,5 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 138,9 $[M+H]^+$.

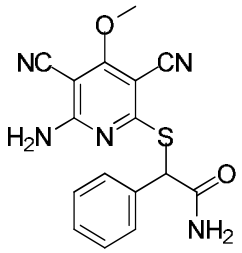
**Etapa 2: 2-Amino-6-cloro-4-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo**



La mezcla de reacción de malononitrilo (0,488 g, 7,38 mmol) y *terc*-butóxido potásico (0,870 g, 7,60 mmol) en metanol (15 ml) se agitó durante 30 minutos a 50 ºC, después se

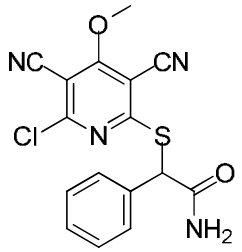
añadió lentamente 2-(dimetoximetileno)malononitrilo (1 g, 7,24 mmol) en metanol (15 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 100 minutos más. El disolvente se retiró a presión reducida, después se añadió acetona (20 ml), seguido de HCl concentrado (5 ml, 165 mmol), se formó instantáneamente un precipitado. La mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró y después se trituró con agua para proporcionar 2-amino-6-cloro-4-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (322 mg, 1,544 mmol, rendimiento de 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 209,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



La mezcla de reacción de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el Ejemplo 62, etapa 5, 385 mg, 1,841 mmol) y $NaBH_4$ (87 mg, 2,301 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 50 ºC durante 25 minutos (el burbujeo se detuvo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió en una solución de suspensión de 2-amino-6-cloro-4-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (320 mg, 1,534 mmol) en etanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se filtró para proporcionar 2-((6-amino-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (517 mg, 1,417 mmol, rendimiento de 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 340,2 $[M+H]^+$.

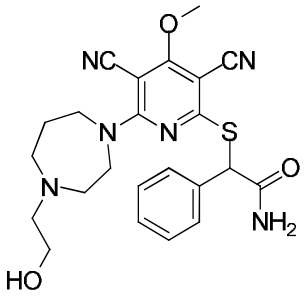
**Etapa 4: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una solución de suspensión de 2-((6-amino-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (515 mg, 1,518 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió cloruro de cobre (II) (377 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 5 minutos y se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,334 ml, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 4 horas, después se llevó a temperatura ambiente. El sólido se filtró. El filtrado se concentró

y el residuo se mezcló con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron. El residuo se purificó con sílice (columna de 40 g, usando 0-100 % de EtOAc/Hexano). Las fracciones resultantes se concentraron y se trituraron con EtOAc para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (192 mg, 0,503 mmol, rendimiento de 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 359,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

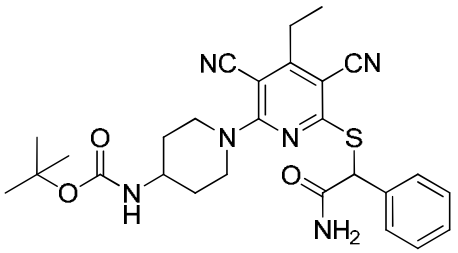


A una solución de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (195 mg, 0,511 mmol) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 2-(1,4-diazepan-1-il) etan-1-ol (88 mg, 0,613 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (148 mg, 0,317 mmol, rendimiento de 62 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 467,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,84 - 1,92 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2 H), 2,58-2,70 (m, 2 H), 2,70-2,89 (m, 2 H), 3,47 (c, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,78-3,94 (m, 4 H), 4,24 (s, 3 H), 6 4,39 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 7,29-7,43 (m, 4 H), 7,45-7,53 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H).

## Ejemplo 143

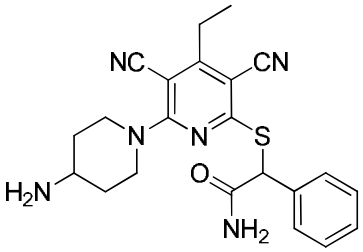
## 2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,327 mmol) en etanol (2 ml) a -20 ºC se añadió una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (292 mg, 1,460 mmol) en etanol (2,5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a –20 ºC durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 0 ºC y después se añadieron el tioacetato potásico (227 mg, 1,991 mmol) y $Et_3N$ (0,462 ml, 3,32 mmol) a la mezcla de reacción junto con más etanol (5 ml). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 608 mg, 2,65 mmol). Después de agitar a 20 ºC durante 2,5 horas, la temperatura de reacción se aumentó a 40 ºC. Después de agitar 2,5 horas a 40 ºC, la mezcla heterogénea se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOH, agua, EtOH y después $Et_2O$. Después, el material aislado se secó en el horno de vacío para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (520 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 521,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



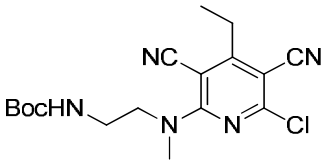
Se suspendió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo (505 mg, 0,970 mmol) en 20 ml de una solución 4 M de HCl (80 mmol) en dioxano. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se suspendió en dioxano y la mezcla se filtró. Los sólidos se lavaron con dioxano y se secaron para proporcionar un sólido de color blanco, que se suspendió en MeOH y se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 2-((6-(4-

aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (149 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 421,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,43 Hz, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,75 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 12,42 Hz, 2H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3H). (2H oscurecido por agua).

## Ejemplo 144

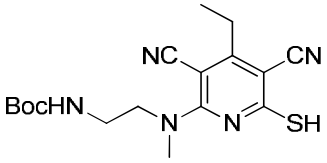
## 2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: (2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo**



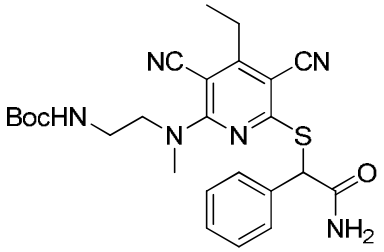

A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,42 mmol) en DCM (50 ml) se añadió (2-(metilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,771 g, 4,42 mmol) y trietilamina (0,448 g, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche y después se concentró para dar (2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, rendimiento de 87 %). CLEM m/z = 386,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (2-((3,5-Diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo**



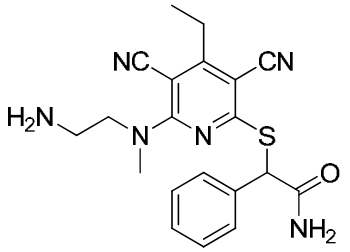

A una solución de (2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se añadió tioacetato potásico (0,714 g, 6,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice, que se eluyó con DCM/MeOH para dar (2-((3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, rendimiento de 50 %). CLEM m/z = 384,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: (2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de (2-((3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,937 mmol) en DMF (150 ml) se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 5, 1 g, 4,36 mmol) y acetato potásico (190 mg, 1,937 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche y se añadió agua (100 ml), seguido de la extracción con EA (100 ml x 3). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar (2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,011 mmol, rendimiento de 52 %). CLEM m/z = 517,1 $[M+Na]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,45 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,20 (s, 3H).

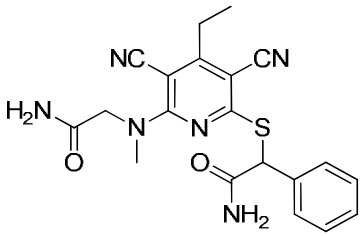
**Etapa 4: 2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético**




A una solución de (2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,404 mmol) en DCM (30 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (46,1 mg, 0,404 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar 2-((6-((2-aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (100 mg, rendimiento de 48 %). CLEM m/z = 395,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,12 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 2H), 2,80 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 145**

**2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

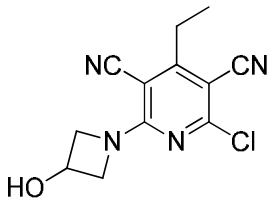


A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,7 g, 7,52 mmol) en etanol (30 ml) con agitación mecánica a -20 ºC se añadió una solución de 2-(metilamino)acetamida, hidrocloruro (1,0 g, 8,03 mmol) y $Et_3N$ (2,17 ml, 15,57 mmol) en etanol (30 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a –20 ºC durante 45 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió etanotioato potásico (1,3 g, 11,38 mmol) y $Et_3N$ (2,62 ml, 18,80 mmol). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura. Después de agitar durante una noche a 40 ºC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 2,6 g, 11,34 mmol). La reacción se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 ºC y después se filtró. Después, el sólido se lavó con 300 ml de EtOH, seguido de 300 ml de agua. Después, el sólido de color blanco resultante se lavó de nuevo con EtOH (200 ml), seguido de 100 ml de $Et_2O$. Después, el sólido se secó en el horno de vacío durante una noche para obtener 2-((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (1,53 g, 3,75 mmol, rendimiento de 50 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 409,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 5H), 5,59 (s, 1H), 4,52 (d, J = 17,49 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 17,24 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,77 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,48 Hz, 3H)

**Ejemplo 146**

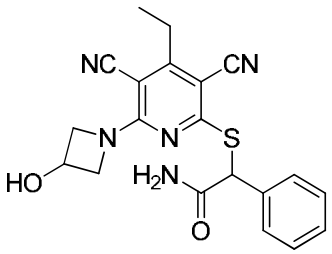
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,366 ml, 2,63 mmol), seguido de hidrocloruro de azetidin-3-ol (144 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y una solución saturada de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (300 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 263,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

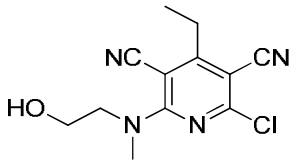


Se disolvieron 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (300 mg, 0,994 mmol) y tioacetato potásico (227 mg, 1,987 mmol), se añadió N,N-dimetilformamida (20 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron carbonato potásico (275 mg, 1,987 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 485 mg, 1,987 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de HCl (1 N, 100 ml) y acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3-4 % de metanol en DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (120 mg) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 394,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,84 (s a, 1 H), 7,51 (d, J = 6,80 Hz, 2 H), 7,41- 7,16 (m, 4 H), 5,87 (d a, J = 5,70 Hz, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 4,74-4,37 (m, 3 H), 4,16 (m, 2 H), 2,69 (c, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,18 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 147

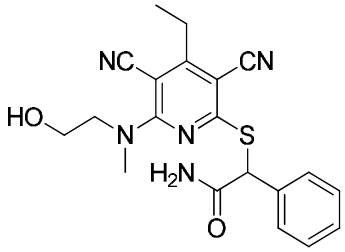
**2-(3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 2, 4,3 g, 19,02 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (7,95 ml, 57,1 mmol) y después 2-(metilamino)etanol (1,43 g, 19,02 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 2). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (100/1) para dar 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo en forma de un sólido de color pardo (5,1 g, rendimiento de 86 %). CLEM m/z = 265,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(3, 5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**

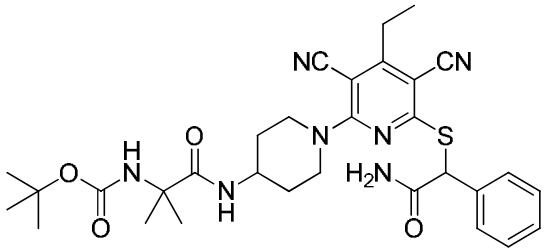


A una solución de 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (2,1 g, 7,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron etanotioato potásico (1,359 g, 11,90 mmol) y después $K_2CO_3$ (3,29 g, 23,80 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas y después se añadió una solución de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1,923 g, 8,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (50/1) para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (600 mg, 1,517 mmol, rendimiento de 18 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 396,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,31-7,40 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,21 (m, 3H).

**Ejemplo 148:**

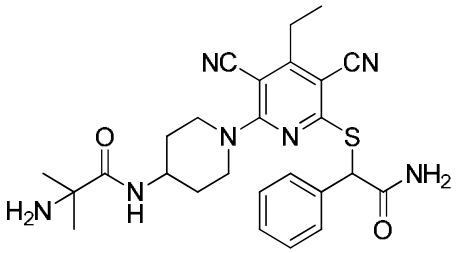
**2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida**

**Etapa 1: (1-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**



Se disolvieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (410 mg, 2,017 mmol) y HATU (1151 mg, 3,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadió trietilamina (408 mg, 4,03 mmol). Después, se añadió 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 143, etapa 2, 848 mg, 2,017 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó con agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó, se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo para proporcionar (1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, rendimiento de 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 628,2 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida**



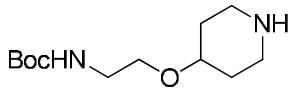
Se disolvió (1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 1,403 mmol) en una solución de ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se inactivó con una solución saturada de

$NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó, se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida (129 mg, rendimiento de 18 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 506,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,49 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 3,97 - 3,78 (m, 1H), 3,37 - 3,24 (m, 3H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,87 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 9H).

## Ejemplo 149

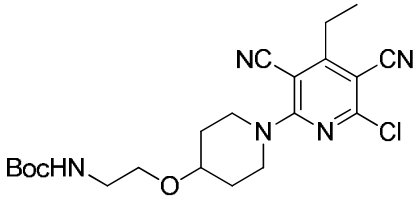
## 2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: (2-(Piperidin-4-iloxi)etil)carbamato de *terc*-butilo**




Se disolvió (2-(piridin-4-iloxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,9 g, 7,97 mmol) en ácido acético (20 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (0,030 g, 0,132 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de $H_2$ (0,4 MPa) durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar (2-(piperidin-4-iloxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (2 g, rendimiento de 98 %). RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 6,84 (s, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

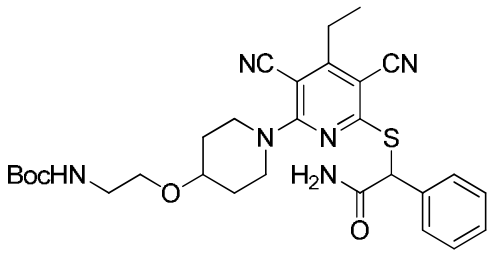
**Etapa 2: (2-((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi) etil)carbamato de *terc*-butilo**




Se disolvieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 2, 925 mg, 4,09 mmol) y (2-(piperidin-4-iloxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (1000 mg, 0,409 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió trietilamina (0,507 ml, 4,09 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua 20 ml) y la fase orgánica separada se lavó con salmuera (30 ml), se secó y se concentró para dar (2-((1-(6-cloro-3,5-

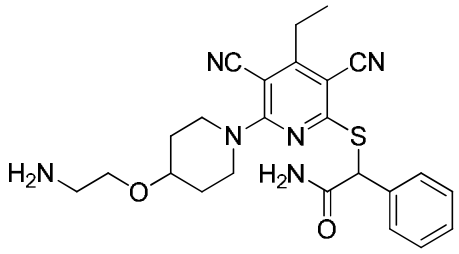
diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (1360 mg, rendimiento de 77 %). CLEM: m/z = 456,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: (2-((1-(5-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-2,4-diciano-3-etilfenil) piperidin-4-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo**



Se disolvió (2-((1-(5-cloro-2,4-diciano-3-etilfenil)piperidin-4-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,691 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se añadió tioacetato potásico (118 mg, 1,037 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió $K_2CO_3$ (191 mg, 1,383 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 5, 238 mg, 1,037 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó y se concentró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para dar (2-((1-(5-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-2,4-diciano-3-etilfenil)piperidin-4-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, rendimiento de 77 %). CLEM: m/z = 586,8 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: 2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético**

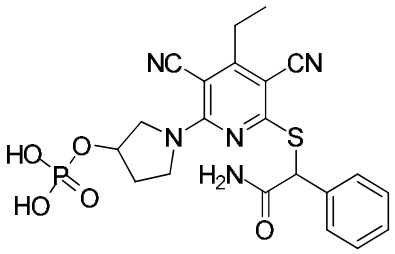


Se añadió (2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,531 mmol) a diclorometano (20 ml) y se añadió una solución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 0,877 mmol) en 5 ml de diclorometano a 0 ºC. La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((6-(4-(2-aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4- etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (100 mg, rendimiento de 33 %). CLEM m/z =

465,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 5H), 3,03 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 150**

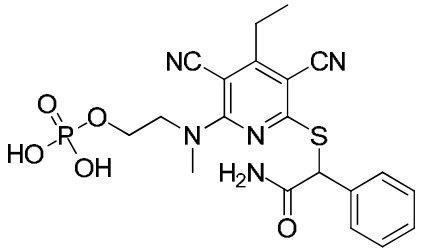
**Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**




A una suspensión agitada de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 370, etapa 2, 400 mg, 0,911 mmol) en trietilamina (0,190 ml, 1,367 mmol) se añadió fosfato de trietilo (4 ml, 0,911 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. Después de 5 minutos, se añadió $POCl_3$ (0,127 ml, 1,367 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 ºC durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1,5 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó por mediante una máquina Grace y las fracciones puras se concentraron para proporcionar 110 mg (con dos picos de CL correspondientes a dos diastereómeros con abundancias de 65 % y 14 %). Los 110 mg de producto anteriores se combinaron con 300 mg de material de un lote separado, que se preparó de una manera análoga (con dos picos de CL correspondientes a dos diastereómeros con abundancias de 14 % y 19 %) y se sometieron a purificación de HPLC prep. Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar 70 mg de un sólido de color blanquecino que mostró picos residuales de fosfato de trietilo. El sólido se trituró con 5 % de EtOAc en hexano (6 ml), seguido de 10 % de EtOAc en hexano (2 x 5 ml) y finalmente 20 % de EtOAc en hexano (6 ml). El sólido se secó al vacío para proporcionar dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (62 mg) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 486,3 $[M–H]^–$. RMN $^1H$ ($D_2O$-Intercambio) (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,58-7,51 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 3H), 5,68-5,58 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 4H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,29-1,11 (m, 3H).

**Ejemplo 151**

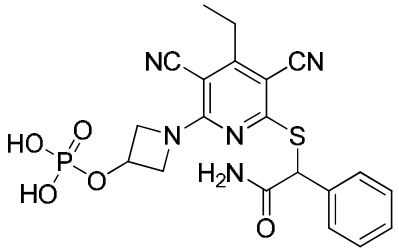
**Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo**



A una suspensión de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 147, etapa 2, 300 mg, 0,759 mmol) en trietilamina (159 µl, 1,138 mmol) se añadió fosfato de trietilo (2583 µl, 15,17 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió tricloruro de fosforilo (174 mg, 1,138 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 ºC durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1,5 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después, se basificó con NaOH (1 M, 20 ml), se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl (1 N, 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar 90 mg de compuesto en bruto que se purificó por purificación de HPLC prep. Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar 15 mg en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se combinó con 7 mg de producto de un lote separado. El material combinado se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y agua (5 ml). Esta solución se congeló y se liofilizó para proporcionar dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (15 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 474,3 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,87 (s a, 1H), 7,96 – 7,60 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 3H), 6,94 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,24 (s a, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 2H), 3,86 – 3,72 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 152**

**Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo**

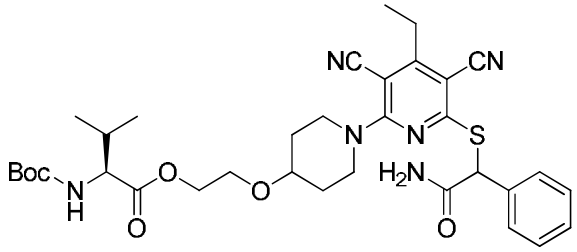


Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,067 ml, 0,716 mmol) a una mezcla de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 146, etapa 2, 200 mg, 0,477 mmol), trietilamina (0,100 ml, 0,716 mmol) y fosfato de trietilo (0,5 ml, 0,477 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH ~11 mediante la adición lenta de NaOH (1 N, 40 ml). Después, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml). Después, la capa acuosa se acidificó lentamente con HCl (1 N, 30 ml) a pH ~1 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por HPLC prep. Después, las fracciones puras se liofilizaron y se secaron para proporcionar dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (54 mg, rendimiento de 24 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 472,3 $[M–H]^-$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,72 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,26 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (s a, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,77 – 4,56 (m, 2H), 4,41 – 4,24 (m, 2H), 2,66 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 153:

## 2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo

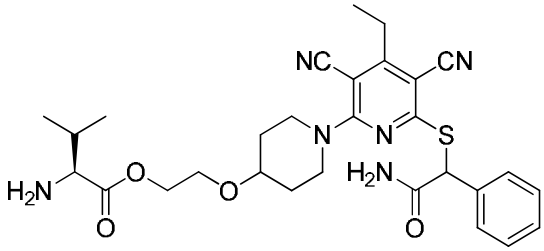
**Etapa 1: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo**




A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol (0,058 g, 0,430 mmol), ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (0,560 g, 2,58 mmol) y EDC (0,494 g, 2,58 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,261 g, 2,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 224, etapa 4, 0,2 g, 0,430 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se

purificó por a gel de sílice columna usando DCM/MeOH (50/1) para dar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (250 mg). CLEM m/z = 687,2 $[M+Na]^+$.

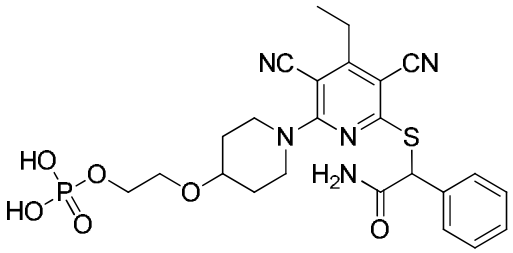
**Etapa 2: 2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo**



A una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (230 mg, 0,346 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (394 mg, 3,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (30/1) para dar 2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (120 mg, rendimiento de 59 %). CLEM m/z = 565,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 3,74 - 3,55 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 5H), 1,62 - 1,48 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,88 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 6H).

## Ejemplo 154:

## Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo

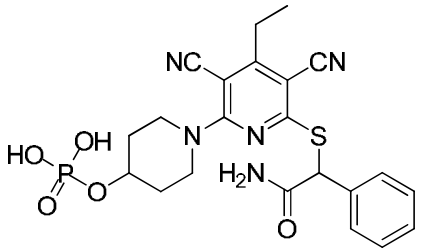


Una mezcla de fosfato de trietilo (58,7 mg, 0,322 mmol) y tricloruro de fosforilo (148 mg, 0,967 mmol) se agitó a 0 ºC y 10 minutos después, la mezcla resultante se trató con 2-((3,5-

diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 224, etapa 4, 150 mg, 0,322 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con hielo picado. La mezcla resultante se disolvió en Me-CN (10 ml) y se purificó por HPLC prep. (eluyendo con Me-CN/0,1 % de ácido fórmico ) para dar dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (90 mg, 0,163 mmol, rendimiento de 51 %). CLEM m/z = 546,0 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,55-10,42 (a, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43-7,31 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,72-3,56 (m, 5H), 2,76 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 155

## Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo



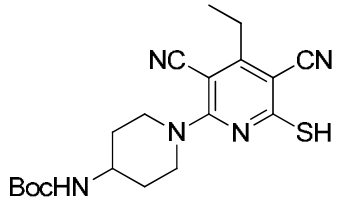

Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,130 ml, 1,392 mmol) a una mezcla de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 48, 400 mg, 0,928 mmol), trietilamina (0,194 ml, 1,392 mmol) y fosfato de trietilo (4 ml, 23,50 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después de 1 hora, se añadieron gota a gota más trietilamina (0,194 ml, 1,392 mmol) y $POCl_3$ (0,130 ml, 1,392 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (70 ml) y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH ~11 con adición lenta de NaOH (1 N, 50 ml). La solución se lavó con EtOAc (2 x 30 ml). Después, la capa acuosa se acidificó lentamente con HCl (1 N, 30 ml) a pH ~1 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron y se secaron para obtener el producto en bruto. El material en bruto se sometió a HPLC prep. y las fracciones puras se liofilizaron y se secaron para obtener dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (90 mg, rendimiento de 19 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 500,1 $[M–H]^–$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ

ppm 8,03 (s a, 1 H), 7,58-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,25 (m, 4 H), 5,56 (s, 1 H), 4,36-4,27 (m, 1 H), 4,04-3,93 (m, 2 H), 3,81-3,71 (m, 2 H), 2,74 (c, J = 7,67 Hz, 2 H), 1,99-1,83 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,19 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 156

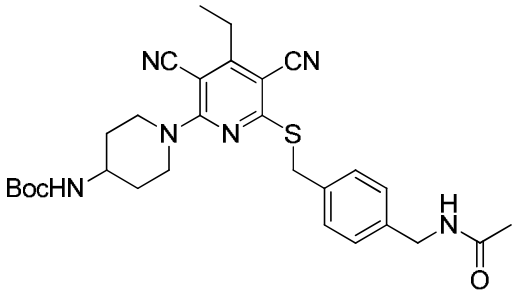
## N-(4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: (1-(6-((4-(Acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2- il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el Ejemplo 81, etapa 1, 3 g, 7,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió $K_2CO_3$ (1,063 g, 7,69 mmol) y después etanotioato potásico (0,879 g, 7,69 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 410,1 $[M+Na]^+$.

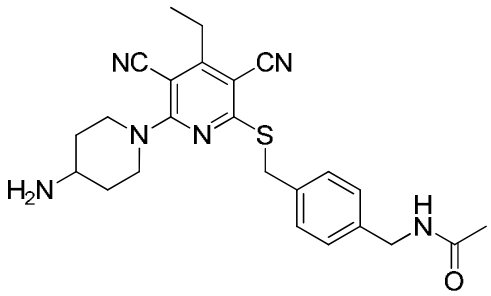
**Etapa 2: (1-(6-((4-(Acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2- il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




A la mezcla anterior (Ejemplo 156, Etapa 1) se añadió N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (6 g, 12,39 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM-MeOH (50/1) y después el producto se recristalizó en acetato de etilo-éter de petróleo (1/1) para dar (1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-

il)carbamato de *terc*-butilo (3,3 g, 6,01 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 549,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: N-(4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil) bencil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético**

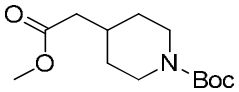


A una solución de (1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (2,9 g, 5,29 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió TFA (3,26 ml, 42,3 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con metil t-butil éter (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró para dar N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 449,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,37 (a, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,49 – 4,56 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

## Ejemplo 157:

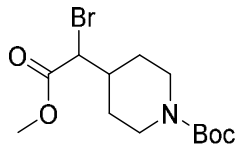
## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



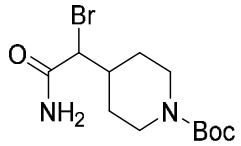
Se añadió trietilamina (6,44 g, 63,6 mmol) a una solución de 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (4,0 g, 25,4 mmol) en diclorometano (35 ml). Después, se añadió gota a gota di-*terc*-butilo dicarbonato (8,33 g, 38,2 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó 3 horas a 0 ºC, después durante una noche a temperatura ambiente. Después de lavar con agua (3 x 50 ml), la concentración al vacío proporcionó 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,7 g, 22 mmol, rendimiento de 87 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 158,1 $[M+H-100]^+$.

**Etapa 2: 4-(1-Bromo-2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**




Una solución de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 19,43 mmol) en THF (5 ml) se añadió a LHMDS (1,0 M en THF) (35,0 ml,35,0 mmol) a -78 ºC y la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 3 horas. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (5,86 g, 35 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78 ºC, después se añadió gota a gota bromo (3,76 g, 23,5 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 horas, después se dejó calentar a 0 ºC y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, después se lavó con $H_2O$. Los extractos orgánicos se secaron sobre $Na_2SO_4$, después el agente de secado se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 4-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,7 g, 10 mmol, rendimiento de 52 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 358,1 $[M+Na]^+$.

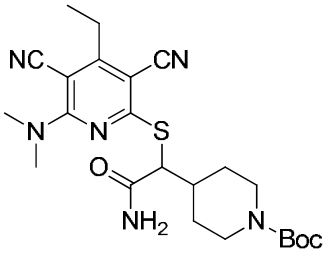
**Etapa 3: 4-(2-Amino-1-bromo-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**




Una solución de hidróxido de litio (0,236 g, 9,81 mmol) en agua (7,0 ml) se añadió a una solución de 4-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 6,5 mmol) en MeOH (21 ml) y THF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco, que se acidificó con HCl 1 N. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre $Na_2SO_4$. El agente de secado se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar ácido 2-bromo-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (1,0 g) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadieron trietilamina (0,471 g, 4,66 mmol) y carbonocloridato de isobutilo (0,636 g, 4,66 mmol) a una solución enfriada (0 ºC) de ácido 2-bromo-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (1,0 g, 3,10 mmol) en 25 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidróxido de amonio (7,01 g, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una solución de bicarbonato sódico (1 x 10 ml), solución 1 N de HCl

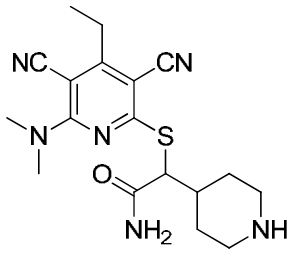
(15 ml) y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(2-amino-1-bromo-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1,87 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 343,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: 4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 0,482 g, 2,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió etanotioato potásico (0,256 g, 2,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 4-(2-amino-1-bromo-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,473 g, 4,67 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano (1:2) para dar 4-(2-amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0,74 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 495,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida**

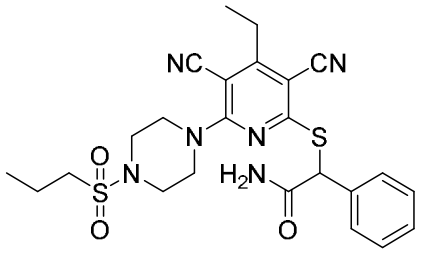


A una solución de 4-(2-amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0,74 mmol) en DCM (3 ml) se añadió

ácido trifluoroacético (3,0 ml), después la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente y TFA se retiraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por TLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida (220 mg, 0,57 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 373,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 4H).

**Ejemplo 158:**

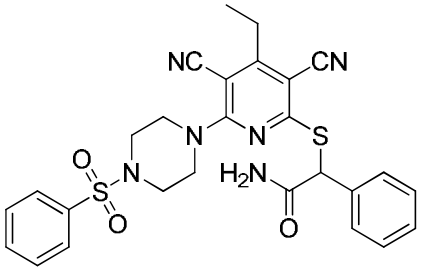
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Una solución de 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-piperazin-1-il-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 55, 36 mg, 0,09 mmol) en DCM (5 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,11 mmol), seguido de cloruro de 1-propanosulfonilo (0,01 ml, 0,11 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron más N,N-diisopropiletilamina (0,004 ml, 0,02 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (0,003 ml, 0,02 mmol) después de 20 horas. Después de 2 horas más, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con NaOH acuoso (1 M, 5 ml), agua (5 ml), HCl acuoso (2 M, 5 ml), agua (5 ml) y salmuera, después se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilsulfonilpiperazin-1-il)-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (33 mg, rendimiento de 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 513,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$, intercambio de $D_2O$) δ ppm 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,35 - 3,22 (m, 4H), 3,03 (t a, J = 8,8 Hz, 2H), 2,76 (c, J=7,4 Hz, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 2H), 1,19 (t a, J = 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 159:**

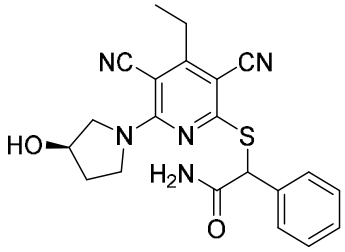
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una suspensión de 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-piperazin-1-il-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 55, 25 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,013 ml, 0,080 mmol), después cloruro de bencenosulfonilo (0,009 ml, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con NaOH acuoso (0,5 M, 5 ml), agua (5 ml), HCl acuoso (2 M, 5 ml), agua (5 ml) y salmuera después se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 2-[[6-[4-(bencenosulfonil)piperazin-1-il]-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (31 mg, rendimiento de 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 547,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 5H), 7,51 - 7,31 (m, 6H), 5,48 (s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 4H), 3,09 - 2,94 (m, 4H), 2,72 (c, J=7,3 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 160:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

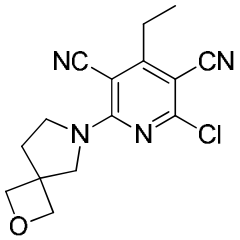


Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 17 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se trató con (R)-3-pirrolidinol (0,009 ml, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) eluyendo con 0-15 % de MeOH/DCM para dar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (12 mg, rendimiento de 70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,01 - 3,72 (m, 4H), 2,74 (c, J=7,3 Hz, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 161:**

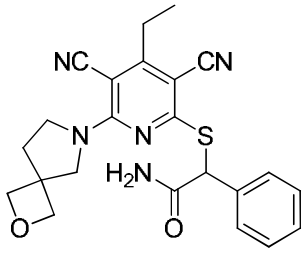
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 680 mg, 3 mmol) y 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano, sal de ácido oxálico (480 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió $Et_3N$ (610 mg, 6 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se trató para dar 2-cloro-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (860 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 303,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

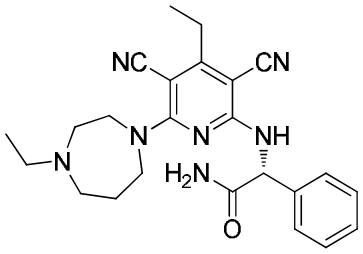


A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (860 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió KSAc (460 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió $K_2CO_3$ (1,24 g, 9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 2,06 g, 9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml). La fase orgánica se trató y después se purificó mediante cromatografía en gradiente usando éter de petróleo/EA (1/1 a 1/2) para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-

azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (200 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 434,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 4,65 – 4,60 (m, 2H), 4,55 – 4,52 (m, 2H), 4,08 – 3,80 (m, 4H), 2,75 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 6 Hz, 3H).

**Ejemplo 162:**

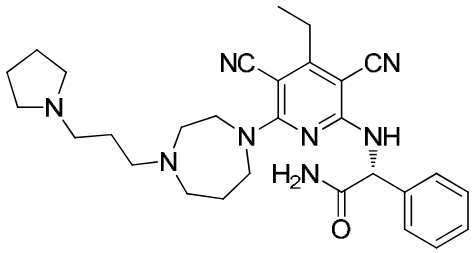
**(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**



Una solución de (2R)-2-[(6-cloro-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)amino]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 41, etapa 1, 33 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se trató con N-etilhomopiperazina (0,04 ml, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, después se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) eluyendo con un gradiente de 0-15 % de (5 % de $NH_3$ en MeOH)/DCM. El producto purificado se trituró con éter dietílico para dar (2R)-2-[[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]amino]-2-fenil-acetamida (38 mg, rendimiento de 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 432,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,49 - 7,25 (m, 6H), 7,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85 - 3,61 (m, 4H), 2,78 - 2,60 (m, 3H), 2,49 - 2,33 (m, 5H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 163:**

**(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida**



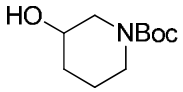
Una mezcla de (2R)-2-[(6-cloro-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)amino]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 41, etapa 1, 23 mg, 0,07 mmol) y 1-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,4-

diazepano (16 mg, 0,08 mmol) en THF (1 ml) se trató con trietilamina (0,02 ml, 0,15 mmol) y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se cargó sobre $SiO_2$ (1 g), se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) eluyendo con 0-40 % de MeOH, 0-2 % de $NH_3$/DCM, seguido de trituración con $Et_2O$ para dar (2R)-2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,4-diazepan-1-il]-2-piridil]amino]-2-fenil-acetamida (26 mg, rendimiento de 75 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 515,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,53 - 7,25 (m, 6H), 7,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,61 (m, 6H), 2,93 - 2,55 (m, 10H), 2,42 - 2,34 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 6H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 164:

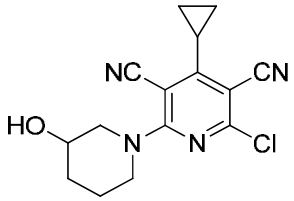
## 2-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 3-Hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 5 mmol) en metanol (25 ml) se añadió $NaBH_4$ (360 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró para dar 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,59 – 1,42 (m, 11H).

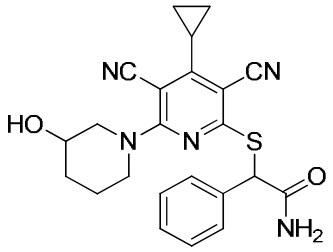
**Etapa 2: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




Se agitaron 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 5 mmol) y HCl (2,0 M en EtOAc, 5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM, 0-10 %, para dar piperidin-3-ol (450 mg).

A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 236 mg, 1 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron piperidin-3-ol (101 mg, 1 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (0-33 %), para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (210 mg, 70 %). CLEM m/z = 303,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**

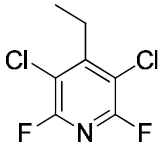



Una solución de tioacetato potásico (95 mg, 0,83 mmol) y 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (210 mg, 0,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 191 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/MeOH (0-5 %), para dar 2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida (110 mg, 36 %). CLEM m/z = 433,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 6,91 – 6,80 (m, 1H), 5,80 – 5,65 (m, 1H), 5,29 – 5,20 (m, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 0,5H), 3,94 – 3,87 (m, 1,5H), 3,81 – 3,75 (m, 0,5H), 3,65 – 3,56 (m, 0,5H), 3,48 – 3,39 (m, 0,5H), 3,07 – 2,98 (m, 0,5H), 2,32 (s a, 1H), 2,12 – 1,88 (m, 3H), 1,79 – 1,69 (m, 0,5H), 1,64 – 1,49 (m, 1,5H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,21 – 1,06 (m, 2H).

## Ejemplo 165

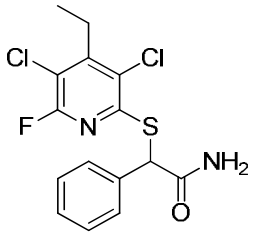
## 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 3,5-Dicloro-4-etil-2,6-difluoropiridina**



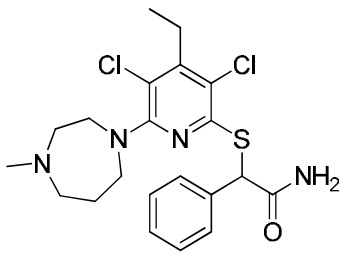
Se disolvió 3,5-dicloro-2,4,6-trifluoropiridina (2,32 g, 11,49 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (6,32 ml, 12,64 mmol) a la solución enfriada y después de 20 minutos la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La reacción se diluyó con EtOAc que formó una mezcla parecida a una emulsión. Se añadió HCl hasta pH ~ 6, que también rompió la emulsión y formó una solución. Se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3,5-dicloro-4-etil-2,6-difluoropiridina (1,76 g, 8,3 mmol). CLEM m/z = 211,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se añadieron etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 401 mg, 1,916 mmol) y $NaBH_4$ (75 mg, 1,982 mmol) a un vial y se suspendieron en etanol (30 ml). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 5 minutos (se detuvieron las burbujas/desprendimiento de gas). Se añadió 3,5-dicloro-4-etil-2,6-difluoropiridina (346 mg, 1,632 mmol) en EtOH (15 ml) a la mezcla y el material se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró, se trituró con $Et_2O$/heptano y una goma se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (445 mg, 1,078 mmol, rendimiento de 66 %). CLEM m/z = 359,0 $[M+H]^+$.

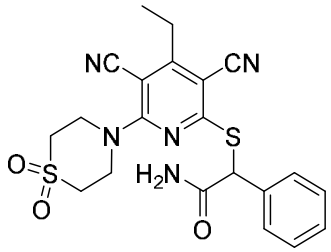
**Etapa 3: 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se añadieron 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (440 mg, 1,225 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (0,228 ml, 1,837 mmol) a un vial y se suspendieron en tetrahidrofurano (12 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 80 ºC durante 16 horas, después se calentó a 100 ºC durante 8 horas más. Un sólido de color castaño precipitó y se retiró por filtración. Este material se purificó sobre gel de sílice (columna de 40 g; EtOAc a 3:1 de EtOAc:EtOH p/1,5 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (160 mg, 0,353 mmol, rendimiento de 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 453,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,31-7,43 (m, 3 H), 6,80 (s a, 1 H), 5,66 (s a, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 3,54-3,78 (m, 4 H), 2,92 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,81-2,87 (m, 2 H), 2,60-2,77 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,96-2,15 (m, 2 H), 1,18 (t, J = 7,58 Hz, 3 H).

**Ejemplo 166:**

**2-((3,5-Diciano-6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

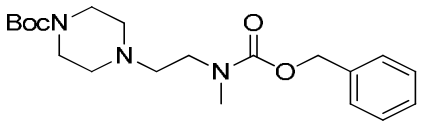



A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 30 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,16 mmol) en THF (2 ml) se añadió dióxido de tiomorfolina (11 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua (3 x 10 ml). Un intento para disolver el sólido gomoso en EtOAc dio como resultado una sólido esponjoso de color blanco, que se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-6-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (8 mg, rendimiento de 23 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z = 454,2 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$, intercambio de $D_2O$) δ ppm 7,50 - 7,28 (m, 5H), 5,47 (s, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 4H), 2,76 (c, J=7,4 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 167:**

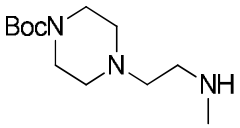
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 4-(2-(((Benciloxi)carbonil)(metil)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



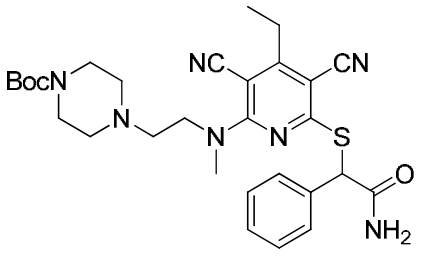
A una solución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (558 mg, 3,00 mmol) y metil(2-oxoetil)carbamato de bencilo (621 mg, 3,00 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1270 mg, 5,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc-hexanos (0-33 %) para dar 4-(2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 84 %). CLEM m/z = 378,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(2-(Metilamino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-(2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 2,52 mmol) en metanol (25 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 %, 27 mg, 10 mol%). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-(2-(metilamino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (490 mg, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,48 – 3,42 (m, 4H), 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,44 – 2,38 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

**Etapa 3: 4-(2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

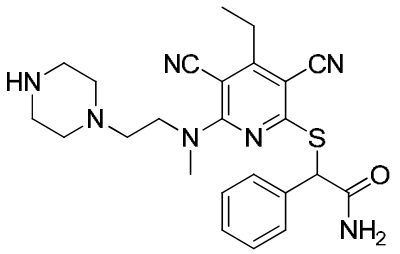


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 455 mg, 2,01 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron 4-(2-(metilamino)etil)piperazin-1-

carboxilato de *terc*-butilo (490 mg, 2,01 mmol) y trietilamina (0,281 ml, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se secó para dar 4-(2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (640 mg).

Una solución de tioacetato potásico (203 mg, 1,77 mmol) y 4-(2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (640 mg, 1,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 407 mg, 1,77 mmol) y trietilamina (0,41 ml, 2,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la reacción. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-5 %), para dar 4-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 54 %). CLEM m/z = 564,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

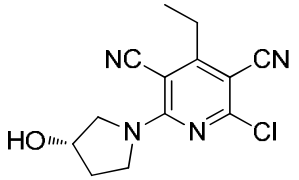



A una solución de 4-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,12 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo con agua, se neutralizó con una solución sat. de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-20 %), para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (236 mg, 64 %). CLEM m/z = 464,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,23 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,98 – 2,83 (m, 6H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,61 – 2,50 (s, 4H), 2,40 (s a, 1H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 168:**

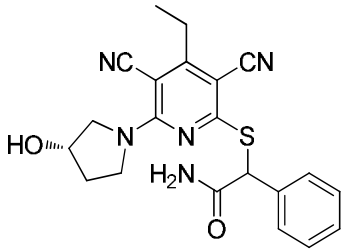
**(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: (S)-2-Cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



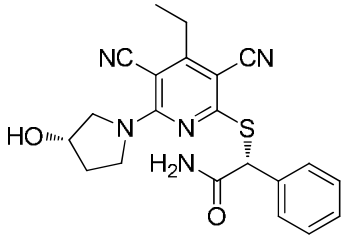
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (descrito en el ejemplo 3, etapa 2, 678 mg, 3,00 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (261 mg, 3,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió trietilamina (0,418 ml, 3,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (620 mg, rendimiento de 75 %) en forma de un sólido pálido. CLEM m/z = 276,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,81 mmol), tioacetato potásico (248 mg, 2,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 497 mg, 2,17 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante una columna de gel de sílice (eluída con MeOH/DCM 0-2 %) para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (380 mg, rendimiento de 51 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 407,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

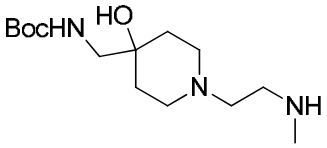


Se separó 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (250 mg, 0,62 mmol) con HPLC quiral (columna Chiralpak-IC, HEX-EtOH (FA) para dar (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenil acetamida. La configuración absoluta del centro quiral adyacente al azufre se confirmó por análisis VCD. (30 mg). CLEM m/z = 408,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1H), 7,52 (s m a, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,22 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,14 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,05 – 3,65 (m, 4H), 2,74 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 – 1,85 (m, 2H), 1,21 (c, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 170:**

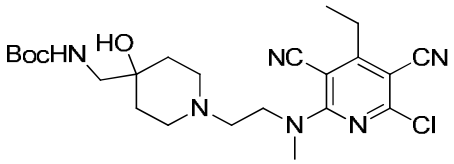
**2-((6-((2-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: ((4-Hidroxi-1-(2-(metilamino)etil)piperidin-4-il)metil) carbamato de *terc*-butilo**



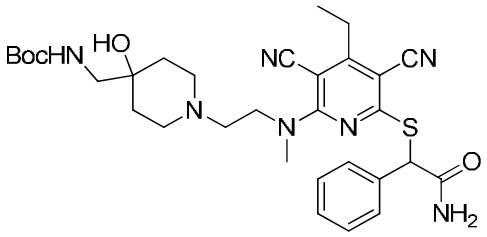
A una solución de ((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 1,39 mmol) y metil(2-oxoetil)carbamato de bencilo (288 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (14 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (589 mg, 2,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con DCM y se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con éter de petróleo/EtOAc, 3:1) para dar 400 mg de un residuo. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $H_2$ durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar ((4-hidroxi-1-(2-(metilamino)etil)piperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (270 mg, 0,939 mmol, rendimiento de 68 %). RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,07 (s a, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 – 2,36 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). Un protón no observado.

**Etapa 2: ((1-(2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil) amino)etil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 212 mg, 0,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron ((4-hidroxi-1-(2-(metilamino)etil) piperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (270 mg, 0,94 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH, 20:1) para dar ((1-(2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (300 mg, rendimiento de 67 %). CLEM m/z = 477,2 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,95 (s, 1H), 3,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 2,98 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 – 2,48 (m, 6H), 1,71 – 1,56 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Dos protones no observados.

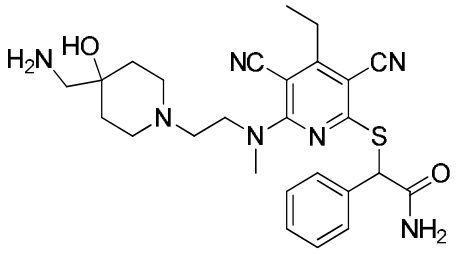
**Etapa 3: ((1-(2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil) carbamato de *terc*-butilo**



Una solución de ((1-(2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,413 ml, 0,63 mmol) y tioacetato potásico (86 mg, 0,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron trietilamina (0,175 ml, 1,26 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 173 mg, 0,76 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. Se añadió agua y el sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con DCM/MeOH, 20:1) para dar ((1-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, rendimiento de 65 %). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 5,46 (s,

1H), 4,93 (s, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,18 – 3,09 (m, 2H), 2,93 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 – 2,51 (m, 6H), 1,70 – 1,53 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Un protón no observado.

**Etapa 4: 2-((6-((2-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

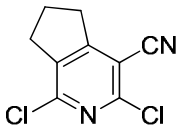


A una solución de ((1-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,06 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo con agua, se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH, 5:1) para dar 2-((6-((2-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (122 mg, 59 %). CLEM m/z = 508,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (s a, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 5,62 (s a, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 3H), 2,62 – 2,45 (m, 4H), 1,65 (s a, 3H), 1,56 – 1,50 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 171

## 2-((4-Ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida

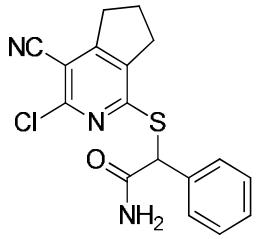
**Etapa 1: 1,3-Dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo**



Se disolvió 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (3,90 g, 25,00 mmol) en metanol (20 ml) y se añadieron 2-cianoacetamida (2,102 g, 25 mmol) y KOH (1,473 g, 26,3 mmol), la reacción

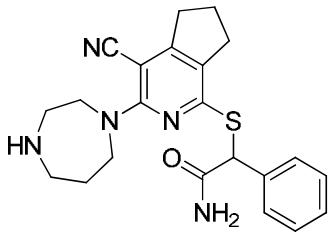
se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de 18 horas, la reacción se enfrió y un sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con metanol. El metanol se extrajo mediante una bomba para obtener 2,78 g de un residuo. Se puso 1 g del residuo en un vial de microondas grande y se añadió cloruro de benciltrimetilamonio (3,16 g, 17,03 mmol). Después, se añadió gota a gota $POCl_3$ (10,58 ml, 114 mmol) con agitación (se observó burbujeo y exotermia). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 165 ºC durante 5,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se añadió lentamente a hielo/agua/DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporó el DCM. La cromatografía de fase normal sobre gel de sílice (columna de 24 g, eluída con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) dio 1,3-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (0,650 g, 3,05 mmol, rendimiento de 54 %). CLEM m/z = 212,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3-cloro-4-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida**




Se disolvió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 216 mg, 1,033 mmol) en 15 ml de etanol y se añadió en porciones borohidruro sódico (46,2 mg, 1,22 mmol) a 65 ºC y se agitó durante 15 minutos a esta temp. La mezcla se retiró del calor, se enfrió y se añadió 1,3-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (200 mg, 0,939 mmol) y la reacción se calentó de nuevo durante 3 minutos a 75 ºC. La reacción se concentró hasta un sólido que se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g (eluyendo con 15-70 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-((3-cloro-4-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida (182 mg, 0,529 mmol, rendimiento de 56 %). CLEM m/z = 343,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((4-Ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida**

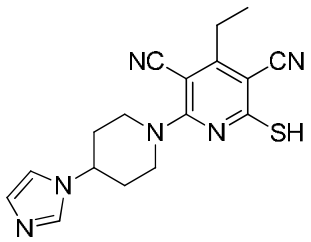


Se disolvió 2-((3-cloro-4-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida (180 mg, 0,524 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (189 mg, 0,942 mmol), como lo hizo con DIEA (0,091 ml, 0,524 mmol). El vial de microondas se tapó y se calentó en una placa calienta a 120 ºC durante 48 horas con agitación. El dioxano se evaporó y el material en bruto se disolvió en DCM y se purificó en una columna de sílice de 12 g, (eluyendo con 12-70 % de acetato de etilo en hexano) para dar 4-(1-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-4-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg). CLEM m/z = 508,4 $[M+H]^+$. El producto se trató con 1:1 de DCM/TFA durante una hora a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se bombeó a alto vacío para dar un sólido, que se disolvió en agua, se neutralizó con exceso de bicarbonato sódico saturado y se extrajo en DCM para proporcionar 2-((4-ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida (80 mg, 0,196 mmol, rendimiento de 38 %). CLEM m/z = 408,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,74-1,92 (m, 2 H), 1,99-2,17 (m, 2 H), 2,57-2,71 (m, 2 H), 2,77 (t, J = 5,45 Hz, 2 H), 2,83-3,00 (m, 4 H), 3,74-3,93 (m, 4 H), 6- 5,52 (s, 1 H), 7,19-7,43 (m, 4 H), 7,44-7,54 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,3 (s,1 H).

## Ejemplo 172

## 2-((6-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

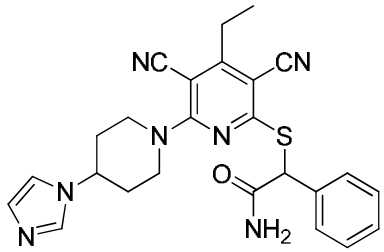
**Etapa 1: 2-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se disolvió 4-(1H-Imidazol-1-il)piperidina (343 mg, 2,27 mmol) en DCM (5 ml) y a esta mezcla se añadió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 2, 0,513 g, 2,270 mmol) y trietilamina (0,230 g, 2,270 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 2-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (380 mg). El producto en bruto y etanotioato potásico (259 mg, 2,27 mmol) se añadieron a N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla se ajustó a pH 5 con HCl 1 N, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 2-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (220 mg, rendimiento de 29 %). CLEM m/z = 339,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

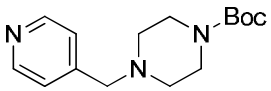


Se añadieron 2-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (180 mg, 0,532 mmol), metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (244 mg, 1,064 mmol) y carbonato potásico (73,5 mg, 0,532 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a 40 ºC. Después, se añadió agua (20 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((6-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (20 mg, rendimiento de 8 %). CLEM m/z = 471,7 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,46 – 7,32 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 3,47 – 3,29 (m, 2H), 2,94 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,08 (tt, J = 12,7, 6,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 173:

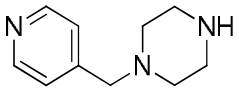
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-(Piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



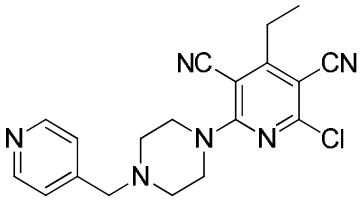
A una solución de 4-(bromometil)piridina (300 mg, 1,74 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato potásico (362 mg, 2,62 mmol), seguido de la adición de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (325 mg, 1,74 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron EtOAc y $H_2O$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para dar 4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (378 mg). CLEM m/z = 278,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 1-(Piridin-4-ilmetil)piperazina**



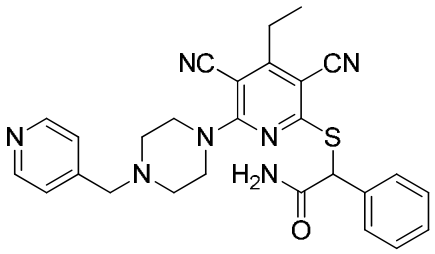
Una solución de 4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (332 mg, 1,20 mmol) en 3,0 ml de diclorometano y 3,0 ml de ácido trifluoroacético se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Todos los volátiles se retiraron al vacío para dar 1-(piridin-4-ilmetil)piperazina (212 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM m/z = 177,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 1-(piridin-4-ilmetil)piperazina (180 mg) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,637 ml, 4,57 mmol), seguido de la adición de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 230 mg, 1,02 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano (1:2 a 1:0) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (166 mg, 0,45 mmol). CLEM m/z = 366,7 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

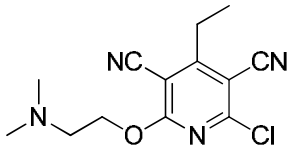


Se añadió tioacetato potásico (60 mg, 0,52 mmol) a una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (160 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Después de 30 minutos, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 100 mg, 0,44 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de trietilamina (0,122 ml, 0,872 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la reacción y se filtró el sólido que se formó. Después, el sólido se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (30 mg, 0,059 mmol, rendimiento de 14 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 497,7 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 5H), 5,50 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 6,7 Hz, 3H). 5H no observado.

## Ejemplo 174:

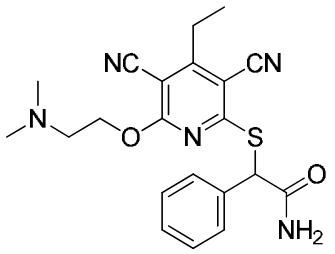
## 2-((3,5-Diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,33 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (118 mg, 1,33 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trietilamina (0,185 ml, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 20 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, 2-cloro-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (300 mg), en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 279,1 $[M+H]^+$.

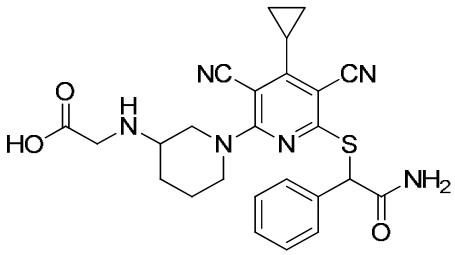
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Una solución de 2-cloro-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (300 mg, 1,08 mmol), tioacetato potásico (148 mg, 1,29 mmol) y trietilamina (0,450 ml, 3,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 20 ºC durante 2 horas. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 247 mg, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice (eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH, 20:1) para dar 2-((3,5-diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (50 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 410,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$+$D_2O$) δ ppm 7,54 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 3H), 5,62 (s, 1H), 4,92 – 4,79 (m, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 8H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 175**

**Ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acético**



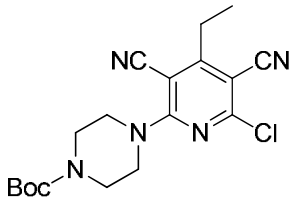
A una solución de 2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el Ejemplo 25, etapa 2, 500 mg, 1,156 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (225 mg, 1,156 mmol) y carbonato potásico (320 mg, 2,312 mmol). La mezcla se agitó a 70 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos/EtOAc (1:1) para dar 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acetato de *terc*-butilo (500 mg, rendimiento de 79 %). A una solución de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-

ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acetato de *terc*-butilo (500 mg, 0,915 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (521 mg, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar dos diastereómeros desconocidos de ácido 2-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acético (diastereómero 2**,** 45 mg). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,22 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,55 – 7,36 (m, 6H), 5,50 (s, 1H), 4,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,39 - 3,19 (m, 2H), 3,17 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 1,90 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 1,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,04 - 0,94 (m, 2H). CLEM m/z = 491,1 $[M+H]^+$.

## Ejemplo 176

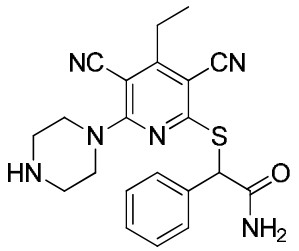
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato**



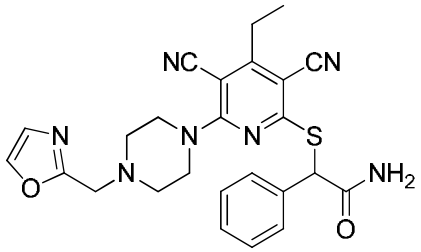

Se disolvió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 4,0 g, 17,69 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,30 g, 17,69 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 0,5 horas. El THF se filtró, después se enfrió y se formaron cristales, que se retiraron por filtración después de varias horas. Secando durante una noche, los cristales sólidos pesaron 5,6 g. El THF del filtrado se retiró por evaporación y el sólido que quedó se repartió entre acetato de etilo y agua. Más producto fue insoluble en ambos y se retiró por filtración. El acetato de etilo se secó, se concentró y se añadió hexano para dar cristales, para dar 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,4 g, 17,03 mmol, rendimiento de 96 %). CLEM m/z = 276,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido trifluoroacético**



Se disolvió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 2,171 g, 10,38 mmol) en etanol (50 ml), se calentó a 70 ºC y se añadió en porciones $NaBH_4$ (0,423 g, 11,17 mmol). Después de 30 minutos, el burbujeo se detuvo y después se añadió lentamente 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 7,98 mmol) disuelto en una mezcla de etanol caliente (120 ml) y 50 ml de tetrahidrofurano y la reacción se calentó a 70 ºC durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron y el material en bruto se recogió en DCM y se lavó con agua. El DCM se secó con sulfato sódico y se evaporó para dar 3,5 g de producto en bruto, que se disolvió en DCM y se cargó en una columna de sílice de 80 g. La elusión con 12-75 % de acetato de etilo/hexano finalizó cuando la presión apagó el instrumento. La columna se abrió serrando y la banda cristalizada se aisló agitando con DCM/1 % de metanol y retirando por filtración el gel de sílice para proporcionar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,85 g, 3,65 mmol, rendimiento de 46 %). CLEM m/z = 507,2 $[M+H]^+$. El producto puro se disolvió en 30 ml de DCM y se añadieron 20 ml de TFA. Se agitó 1 hora a temperatura ambiente y el TFA se evaporó y se persiguió con DCM y se retiró por bombeo. La trituración con DCM provocó que se formaran cristales. Se obtuvo 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (1,9 g, 3,65 mmol). Este intermedio no se caracterizó como la sal de ácido trifluoroacético.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

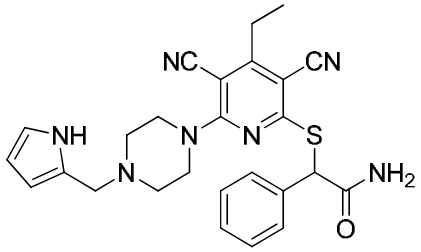


Se disolvió 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol), se siguió de adición de ácido

acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de oxazol-2-carbaldehído (80 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (448 mg, 2,116 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua, se secó y se cargó en una columna de sílice de 12 gramos y se eluyó con 4-25 % de acetato de etilo/etanol, después 25 % de etanol en acetato de etilo, 1 % total en hidróxido de amonio para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (150 mg, 0,308 mmol). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,06-1,28 (m, 3 H), 2,59 (t, J = 4,69 Hz, 4 H), 2,68-2,85 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,89 (d, J = 4,82 Hz, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,38 (s, 4 H), 7,50 6 (s, 2 H), 7,84-7,95 (m, 1 H), 8,11 (d, J = 0,76 Hz, 1 H). CLEM m/z = 488,2 $[M+H]^+$.

## Ejemplo 177

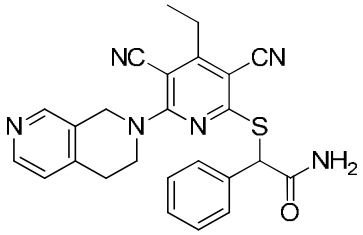
## 2-((6-(4-((1H-Pirrol-2-il) metil) piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida




Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol). Después, se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de 1H-pirrol-2-carbaldehído (79 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó. Esto se cargó en una columna de sílice de 12 g y se eluyó con 4- 25 % de acetato de etilo/etanol, después 25 % de etanol en acetato de etilo, que contenía 1 % de hidróxido de amonio. Se obtuvo 2-((6-(4-((1H-pirrol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (75 mg, 0,154 mmol, rendimiento de 37 %). CLEM m/z = 486,2 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,13-1,33 (t, 3 H), 2,4-2,46 (t, 2 H), 2,75 (c, J = 7,52 Hz, 2 H), 2,9-3,3 (t, 2H), 3,41-3,56 (m, 2 H), 3,87 (s a, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 5,84-6,04 (m, 2 H), 6 6,67 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,21-7,44 (m, 4 H), 7,45-7,57 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 10,71 (s a, 1 H).

## Ejemplo 178

**2-((3,5-Diciano-6-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

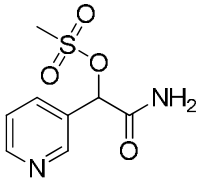


Se añadieron 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 52, etapa 1, 60,5 mg, 0,170 mmol) e hidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (40 mg, 0,234 mmol) a un vial y se suspendieron en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadió DIPEA (0,044 ml, 0,254 mmol) y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 2 horas y después 55 ºC durante 3 horas. La mezcla se concentró y el material se pasó a través de un lecho de gel de sílice (EtOAc; 1:1 de EtOAc:IPA, y después 3:1 de EtOAc:EtOH p/ 1 % de $NH_4OH$), después se purificó en HPLC FI Basic (columna 30 x 50; 20-80 % de agua p/ 0,1 % de $NH_4OH$/acetonitrilo) después se criodesecó para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (15 mg, 0,032 mmol, rendimiento de 19 %). CLEM m/z = 455,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,40 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,56 (d, J=7,10 Hz, 2 H), 7,31 - 7,50 (m, 4 H), 7,29 (d, J=4,82 Hz, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 5,00 (c, J=16,73 Hz, 2 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 3,03 (t, J=5,70 Hz, 2 H), 2,80 (c, J=7,60 Hz, 2 H), 1,23 (t, J=7,48 Hz, 3 H).

**Ejemplo 181:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida**

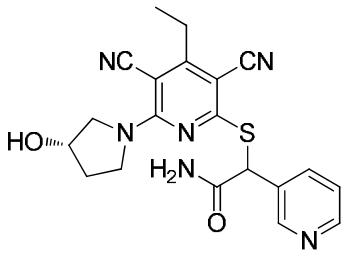
**Etapa 1: Metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-3-il)etilo**



A una solución en agitación de 2-hidroxi-2-(piridin-3-il)acetamida (400 mg, 2,63 mmol) y $Et_3N$ (0,733 ml, 5,26 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (361 mg, 3,15 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluída con DCM/MeOH, 50:1) para dar metanosulfonato de

2-amino-2-oxo-1-(piridin-3-il)etilo (300 mg, rendimiento de 50 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 230,9 $[M+H]^+$.

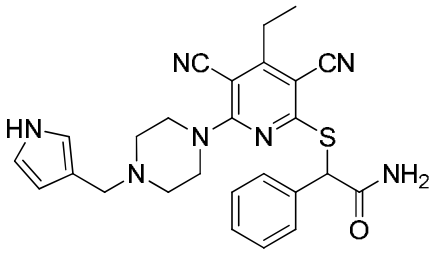
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida**



Una solución de (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 168, etapa 1, 300 mg, 1,08 mmol), tioacetato potásico (149 mg, 1,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-3-il)etilo (300 mg, 1,30 mmol) y $Et_3N$ (0,302 ml, 2,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH, 100:1) para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida (120 mg, rendimiento de 27 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 409,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,85 – 8,65 (m, 1H), 8,62 – 8,42 (m, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 1H), 7,60 – 7,25 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,30 – 5,05 (m, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 1H), 4,10 – 3,60 (m, 4H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 2,10 – 1,82 (m, 2H), 1,30 – 1,10 (m, 3H).

## Ejemplo 182

## 2-((6-(4-((1H-Pirrol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

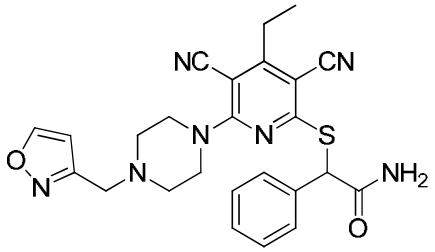


Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en

diclorometano (15 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol). Se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de 1H-pirrol-3-carbaldehído (79 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua, se secó y se evaporó. Esto se cargó en una columna de sílice de 12 g con 5 ml de DCM y se eluyó con 4-25 % de acetato de etilo/etanol, después 25 % de etanol en acetato de etilo, que contenía 1 % de hidróxido de amonio. Se obtuvo 2-((6-(4-((1H-pirrol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (70 mg, 0,142 mmol, rendimiento de 35 %). CLEM m/z = 486,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,10 - 1,29 (m, 3 H), 2,45 (s a, 4 H), 2,76 (s a, 2 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 3,86 (s a, 4 H), 5,52 (s,1 H), 5,95 - 6,05 (m, 1 H), 6,65 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 7,86 Hz, 4 H), 7,45 - 7,60 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 10,59 - 10,73 (m, 1 H).

**Ejemplo 183**

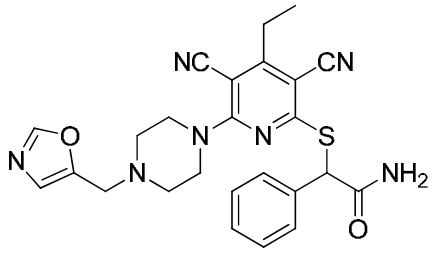
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol). Se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de isoxazol-3-carbaldehído (80 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua. La solución de DCM se secó con sulfato sódico y se evaporó. El material en bruto se cargó en una columna de sílice de 12 g con 25 ml de DCM y se eluyó con 4-25 % de acetato de etilo/etanol, después 25 % de etanol en acetato de etilo, que contenía 1 % de hidróxido de amonio. Se obtuvo 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (130 mg, 0,267 mmol, rendimiento de 65 %). CLEM m/z = 488,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,53-2,56 (m, 4H), 2,61 - 2,88 (m, 2H), 3,61 - 3,77 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 4,H), 5,51 (s, 1H), 6,60 (d, J=1,77 Hz, 1H), 7,19 - 7,42 (m, 5H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,91 (d, J=1,52 Hz, 1H).

**Ejemplo 184**

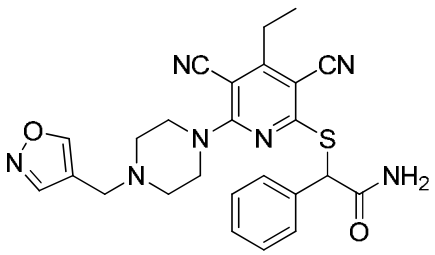
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol). Se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de oxazol-5-carbaldehído (80 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó. Esto se cargó en una columna de sílice de 12 g con 15 ml de DCM y se eluyó con acetato de etilo/etanol (4-25 % de etanol), después 25 % de etanol en acetato de etilo que contenía 1 % de hidróxido de amonio. El producto purificado se purificó adicionalmente en una HPLC Gilson de fase inversa eluyendo con un gradiente de 0,1 % de hidróxido de amonio en agua y acetonitrilo (10-90 %) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (45 mg, 0,092 mmol). CLEM m/z = 488,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,20 (t, J=7,60 Hz, 4H), 2,75 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,88 (s a, 5H), 5,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 7,44 - 7,57 (m, 2H), 7,91 (s, 1H) 8,35 (s, 1H).

**Ejemplo 185**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



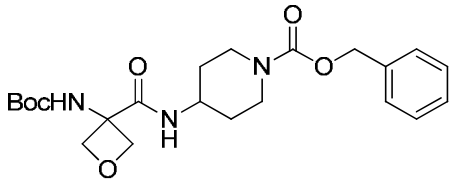
Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en

diclorometano (15 ml) y DIEA (0,161 ml, 0,826 mmol). Se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de isoxazol-4-carbaldehído (80 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua. La solución de DCM se secó con sulfato sódico, se evaporó y se purificó en una columna de sílice de 12 g, eluyendo con acetato de etilo/etanol (4- 25 %), después 25 % de etanol en acetato de etilo que contenía 1 % de hidróxido de amonio. El producto obtenido parcialmente purificado, se purificó adicionalmente en una HPLC Gilson eluyendo con un gradiente de 0,1 % de hidróxido de amonio en agua y acetonitrilo (10-90 %). Se obtuvo 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (150 mg, 0,308 mmol, rendimiento de 75 %) CLEM m/z = 488,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,01 - 1,39 (m, 3H), 1,46-1,48 (m, 4H), 2,70-2,76 (m, 2H), 3,46-3,48 (s, 2H), 3,86-3,88 (t, J = 4,82 Hz, 4H), 5,51 (s, 1H), 7,17 - 7,46 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,90 (s, 1H).

## Ejemplo 186:

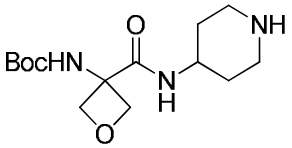
## 3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida

**Etapa 1: 4-(3-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo**



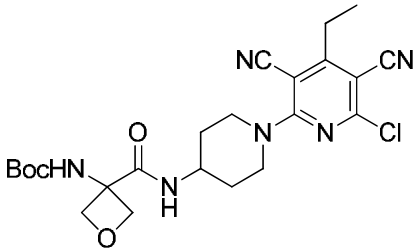

Se añadieron ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxílico (500 mg, 2,302 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (593 mg, 2,53 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (373 mg, 2,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a 25 ºC y después se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 4-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (630 mg, rendimiento de 63 %). CLEM m/z = 456,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (3-(Piperidin-4-ilcarbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



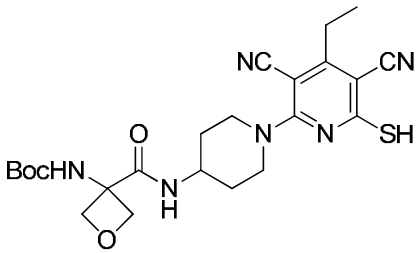
Se añadieron 4-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)oxetano-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (750 mg, 1,730 mmol) y Pd/C (10 %, 75 mg) en metanol (25 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 25 ºC en una atmósfera de globo cargado con hidrógeno. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (3-(piperidin-4-ilcarbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (460 mg, rendimiento de 89 %). CLEM m/z = 299,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (3-((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



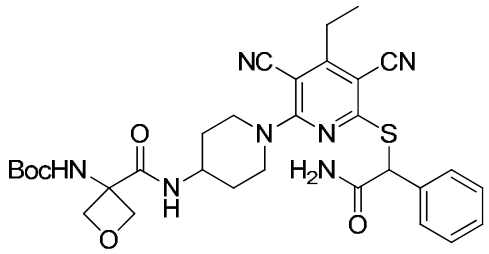
Se añadieron (3-(piperidin-4-ilcarbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (460 mg, 1,537 mmol), 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 347 mg, 1,537 mmol) y trietilamina (311 mg, 3,07 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas a 25 ºC y después se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (3-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (540 mg, rendimiento de 72 %). CLEM m/z = 511,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: (3-((1-(3,5-Diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



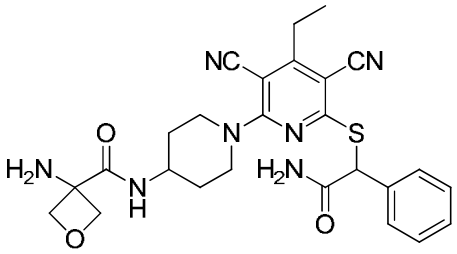
Se añadieron (3-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 0,450 mmol) y etanotioato potásico (61,7 mg, 0,540 mmol) a N,N-dimetilformamida (12 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a 20 ºC, se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se concentró para proporcionar (3-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, rendimiento de 69 %). CLEM m/z = 509,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 5: (3-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo**




Se añadieron (3-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,308 mmol), metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 106 mg, 0,462 mmol) y carbonato potásico (85 mg, 0,617 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a 40 ºC y después se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (3-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, rendimiento de 94 %). CLEM m/z = 620 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: 3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida**

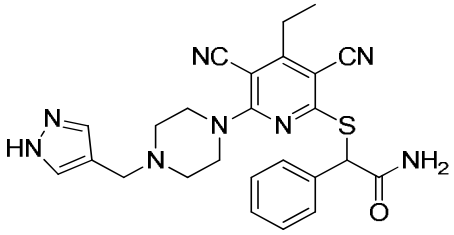



A una solución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml, 0,387 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió (3-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0,387 mmol). La mezcla se agitó

durante 3 horas a 25 ºC y después se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida (78 mg, rendimiento de 39 %). CLEM m/z = 520,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,01 (dd, J = 45,0, 37,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,45 – 7,22 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,77 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,09 – 3,85 (m, 1H), 3,46 – 3,19 (m, 2H), 2,89 – 2,65 (m, 2H), 1,89 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,65 – 1,42 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 187**

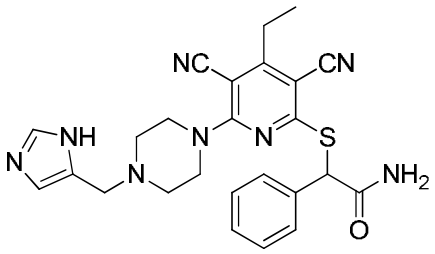
**2-((6-(4-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol). Se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de 1H-pirazol-4-carbaldehído (79 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución de DCM se lavó con agua, una solución de bicarbonato sódico saturado y después agua. La solución de DCM se secó, después se evaporó y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo para dar, después de filtración, producto puro. El sólido se secó en horno de vacío durante una noche para proporcionar 2-((6-(4-((1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (75 mg, 0,149 mmol, rendimiento de 36 %). CLEM m/z = 487,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3 H), 2,44 (s a, 4 H), 2,75 (d, J = 7,60 Hz, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,86 (d, J = 4,82 Hz, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 7,28 - 7,44 (m, 4 H), 7,46 - 7,61 (m, 5 H), 7,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 188**

**2-((6-(4-((1H-Imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

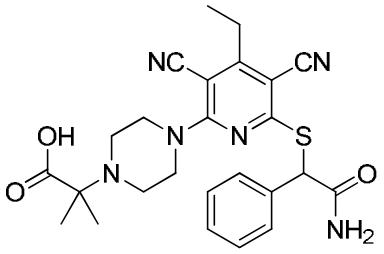


Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,826 mmol). Se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de 1H-imidazol-5-carbaldehído (79 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (438 mg, 2,065 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. Se añadió DCM (15 ml) a la reacción y la solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. El DCM separado y se secó con sulfato sódico y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó en una HPLC Gilson de fase inversa, eluyendo con 0,1 % de hidróxido de amonio en agua y acetonitrilo (gradiente de 10-90 %). Se obtuvo 2-((6-(4-((1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (45 mg, 0,092 mmol, rendimiento de 22 %). CLEM m/z = 487,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,03 - 1,37 (m, 3H), 2,5 - 2,6 (m, 2H), 2,73-2,74 (m, 2H), 3,31-3,33 (m, 2H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 3,86 (4H, m), 3,8 (2H, m), 5,52 (s, 1H), 6,99 - 7,19 (m, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 3H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 11,91 (s, 1H).

**Ejemplo 189:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

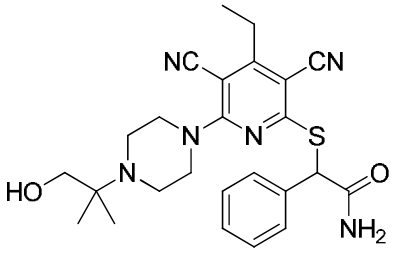
**Etapa 1: Ácido 2-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperazin-1-il)-2-metilpropanoico**



A una solución de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 1040 mg, 2,00 mmol) y $K_2CO_3$ (552 mg, 4,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a

temperatura ambiente se añadió una solución de ácido 2-bromo-2-metilpropanoico (667 mg, 4,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en una carga durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 horas y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución 3 N HCl y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (25 ml) y agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto (600 mg, rendimiento de 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 493 $[M+H]^+$.

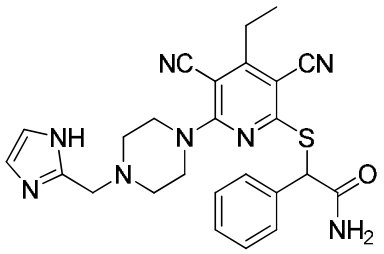
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




A una solución de ácido 2-(4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico (400 mg, 0,812 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (263 mg, 1,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en una carga durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de $NaBH_4$ (61,4 mg) en agua (5 ml) a 0 ºC. Después, la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con ácido clorhídrico 2 M (10 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (11 mg, rendimiento 3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 479,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,56 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,93 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H).

## Ejemplo 190

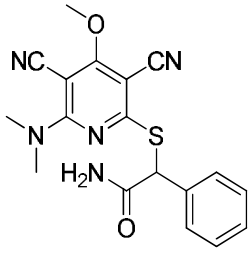
## 2-((6-(4-((1H-Imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida



Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (25 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,826 mmol). A la solución se añadió ácido acético (0,061 ml, 1,058 mmol), seguido de 1H-imidazol-2-carbaldehído (79 mg, 0,826 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (438 mg, 2,065 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después se agitó durante 2 horas con hidróxido sódico 1 N. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el sólido de color blanco obtenido se trituró con acetato de etilo. El sólido se recogió, se lavó con acetato de etilo, después hexano y se secó en el horno de vacío a 40 ºC para proporcionar 2-((6-(4-((1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (105 mg, rendimiento de 51 %). CLEM m/z = 487,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3 H), 2,52 - 2,55 (m, 4 H), 2,75 (d, J = 7,60 Hz, 2 H), 3,58 (d, J = 1,01 Hz, 2 H), 3,88 (d, J = 3,04 Hz, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 11,90 - 11,99 (m, 1 H).

**Ejemplo 191**

**2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



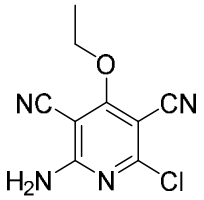
Se añadieron 2-((6-amino-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 142, etapa 3, 100 mg, 0,206 mmol) y cloruro de cobre (II) (70 mg, 0,521 mmol) a un vial y se suspendieron en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 5 minutos. Se añadió lentamente nitrito de *terc*-butilo (0,06 ml, 0,506 mmol) a la mezcla y el material se agitó a 50 ºC durante 60 minutos. Después de 1 hora, se añadieron 0,03 ml de nitrito de *terc*-butilo y 40 mg de $CuCl_2$ a la mezcla calentada. Se filtró a

través de un pequeño lecho de gel de sílice/Celite® y se lavó con EtOAc/EtOH (4:1). El filtrado se trató con hidrocloruro de dimetilamina (80 mg, 0,981 mmol) y se añadieron 3 ml de DIPEA a la mezcla. La solución se volvió de color azul. La solución se concentró; el residuo se purificó en un sistema Isco C18 de fase inversa (0-50-100 % de $NH_4OH$ ac. al 0,1 %/Acetonitrilo) y las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a tratamiento con EtOAc (3 x) y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (28 mg, 0,076 mmol, rendimiento de 37 %). CLEM m/z = 368,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85-7,99 (m, 1 H), 7,46-7,59 (m, 2 H), 7,24-7,46 (m, 4 H), 5,58 (s, 1 H), 4,23 (s, 3 H), 3,31 (s, 6 H).

## Ejemplo 192:

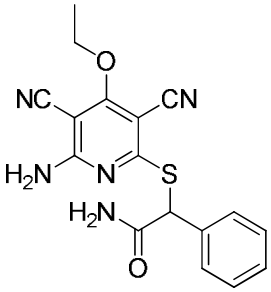
## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo**



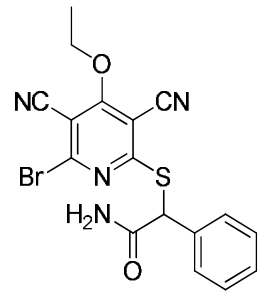

A una mezcla de tetracianoetileno (3 g, 23 mmol) y urea (478 mg, 7,96 mmol) se añadió etanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de color púrpura intenso se calentó a 35 ºC durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con $Et_2O$ (40 ml). La mezcla se enfrió a -78 ºC durante 3 horas y el sólido se lavó con $Et_2O$ frío y se secó al aire para proporcionar 2,59 g de un polvo de color blanco. Este polvo (2,59 g) se añadió en forma de una solución en etanol (5 ml) a una mezcla a 60 ºC de malononitrilo (0,99 ml, 15,59 mmol) y *terc*-butóxido potásico (1,75 g, 15,59 mmol) en etanol (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con $Et_2O$ y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 3,5 g de un polvo de color pardo claro. A una mezcla de este polvo (1,5 g) en acetona (25 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (6 ml, 194 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 17 horas y después se enfrió, se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido se lavó con agua (2 x 25 ml) y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (672 mg, rendimiento de 45 %) en forma de un polvo de color pardo. CLEM m/z = 221,0 $[M-H]^-$.

**Etapa 2: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



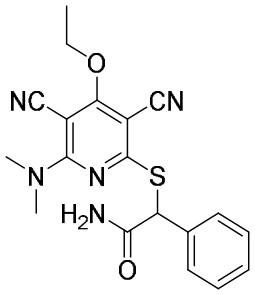
A una solución de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-fenil-etilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 493 mg, 2,36 mmol) en etanol (15 ml) se añadió borohidruro sódico (127 mg, 3,37 mmol) a 75 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos y la solución resultante se añadió a una suspensión caliente de 2-amino-6-cloro-4-etoxi-piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 2,25 mmol) en etanol (10 ml) y se calentó a 75 ºC durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después en un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml), $Et_2O$ (2 x 10 ml) y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etoxi-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (491 mg, rendimiento de 62 %) en forma de un polvo de color blanco, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. CLEM m/z = 352,2 $[M-H]^-$.

**Etapa 3: 2-((6-Bromo-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una suspensión de 2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etoxi-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (460 mg, 1,30 mmol) en acetonitrilo (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió nitrito de *terc*-butilo (0,27 ml, 2,28 mmol), seguido de bromuro de cobre (II) (494 mg, 2,21 mmol) y la mezcla se calentó a 75 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se absorbió sobre $SiO_2$ (2,5 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 12 g) usando 0-25 % de EtOAc:DCM para proporcionar 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etoxi-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (254 mg, rendimiento de 47 %) en forma de un polvo de color amarillo. CLEM m/z = 417,1 $[M-H]^-$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

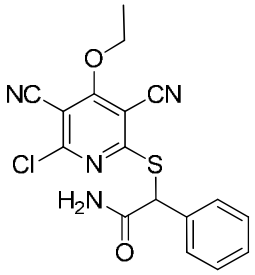


A una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etoxi-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (40 mg, 0,10 mmol) en THF (2 ml) se añadió dimetilamina (0,24 ml, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se agitó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml), $Et_2O$ (10 ml) y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxi-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (30 mg, rendimiento de 82 %) en forma de un polvo blanquecino. CLEM m/z = 380,2 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,53 (c, J=7,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

## Ejemplo 193

## 2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

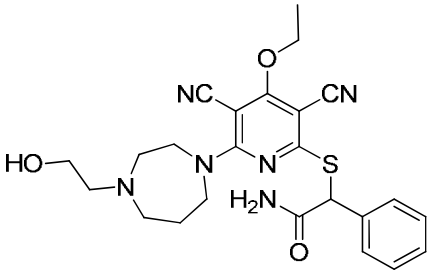
**Etapa 1: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 2-((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 192, etapa 2, 355 mg, 1,005 mmol) en acetonitrilo (45 ml) y se añadió cloruro de cobre (II) (250 mg, 1,859 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 50 ºC durante 5 minutos y se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,22 ml, 1,856 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 1,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se retiró por filtración una pequeña cantidad de residuo. El filtrado se trató con EtOAc (3 x) y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se purificó sobre gel de sílice (columna de 80 g, 100 % de DCM -> 5 % de IPA en DCM p/ 1 %

de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (206 mg, 0,553 mmol, rendimiento de 55 %). CLEM m/z = 373,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

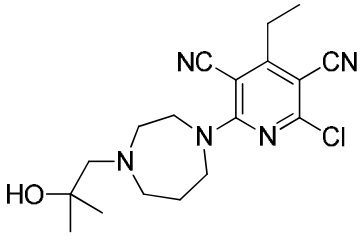


Se disolvió 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (102 mg, 0,274 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió 2-(1,4-diazepan-1-il) etanol (59 mg, 0,409 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material se concentró y se purificó sobre gel de sílice (columna de 40 g, 100 % de DCM -> 7 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (76 mg, 0,158 mmol, rendimiento de 58 %). CLEM m/z = 481,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,29 - 7,44 (m, 4 H), 5,50 (s, 1 H), 4,54 (c, J=6,93 Hz, 2 H), 4,40 (t, J=5,20 Hz, 1 H), 3,78 - 3,95 (m, 4 H), 3,47 (c, J=6,08 Hz, 2 H), 2,70 - 2,91 (m, 2 H), 2,52 - 2,69 (m, 4 H), 1,88 (s a, 2 H), 1,36 (t, J=6,97 Hz, 3 H).

## Ejemplo 194

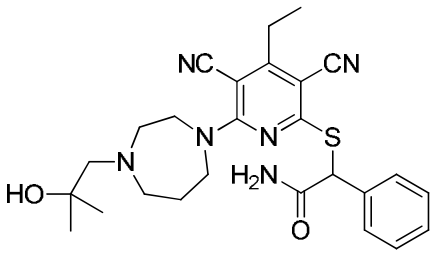
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (1,233 ml, 8,85 mmol) a 0 ºC, y después de 2 minutos, se añadió 1-(1,4-diazepan-1-il)-2-metilpropan-2-ol (0,838 g, 4,87 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para obtener el producto en bruto. El material en bruto se combinó con material en bruto de un lote separado (150 mg, pureza de CLEM aprox. 90 %) y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 30-40 % de éter de petróleo/acetato de etilo). Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 362,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

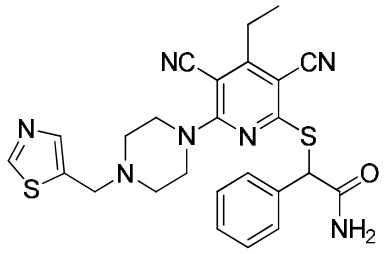



A una solución agitada de 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,382 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (316 mg, 2,76 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron carbonato potásico (382 mg, 2,76 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 317 mg, 1,382 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 70-80 % de acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (300 mg, rendimiento de 44 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM

m/z = 493,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,57-7,46 (m, 2 H), 7,41-7,19 (m, 4 H), 5,51 (s, 1 H), 4,03-3,98 (m, 1 H), 3,95-3,57 (m, 4 H), 3,00-2,84 (m, 2 H), 2,82-2,59 (m, 4 H), 2,41-2,27 (m, 2 H), 1,87 (s a, 2 H), 1,29-1,13 (m, 3 H), 1,08-0,62 (m, 6 H).

**Ejemplo 195**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

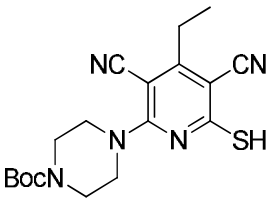



Se disolvió 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, 2,2,2-trifluoroacetato (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,826 mmol). A la solución se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de tiazol-5-carbaldehído (93 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas y después se añadió diclorometano (30 ml). Después, la solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante una noche para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (100 mg, rendimiento de 46 %). CLEM m/z = 504,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,10 - 1,25 (m, 3 H), 2,55-2,56 (4 protones probablemente oscurecidos por DMSO), 2,74 - 2,77 (m, 2 H), 3,84-3,90 (m, 6 H), 5,52 (s, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 4 H), 7,49-7,51 (m, 2 H), 7,81-7,83 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 9,08 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).

**Ejemplo 196**

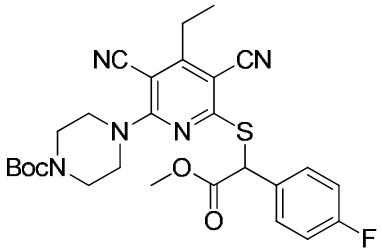
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida, Sal de ácido trifluoroacético**

**Etapa 1: 4-(3,5-Diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato**



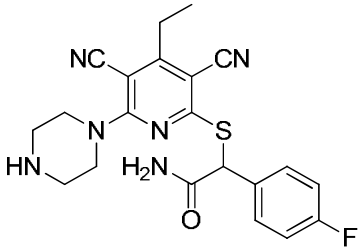

A una solución de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 1, 500 mg, 1,330 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió tioacetato potásico (304 mg, 2,66 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante una noche. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/EtOAc para dar 4-(3, 5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, rendimiento de 81 %). CLEM m/z = 396 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 4-(3,5-Diciano-4-etil-6-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 4-(3,5-diciano-4-etil-6-mercaptopiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,071 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió 2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetato de metilo (265 mg, 1,071 mmol) y trietilamina (108 mg, 1,071 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hexano/EtOAc para dar 4-(3,5-diciano-4-etil-6-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, rendimiento de 74 %). CLEM m/z = 407 $[M-Boc+H]^+$.

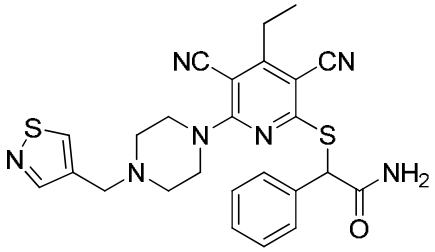
**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético**



En una solución de 4-(3,5-diciano-4-etil-6-((1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)tio)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,741 mmol) en metanol (50 ml) se burbujeó amoniaco (505 mg, 29,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante una noche y después se evaporó. El material residual se disolvió en una mezcla de DCM (50 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (845 mg, 7,41 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 25 ºC y después se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (90 mg, rendimiento de 23 %). CLEM m/z = 425 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,12 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,63 - 7,39 (m, 3H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,81 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 197**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isotiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

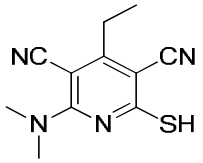



Se disolvió 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, 2,2,2-trifluoroacetato (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,826 mmol). A la solución se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de isotiazol-4-carbaldehído (93 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas y después se añadió diclorometano (30 ml). La solución se lavó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado. Durante este proceso, se observó que se formaba un sólido de color blanco, y este sólido se recogió por filtración. La solución se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar producto impuro. El sólido de color blanco aislado previamente se determinó que era 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(isotiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida pura (130 mg, rendimiento de 62 %). CLEM m/z = 504,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,51-8,56 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,26-7,42 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 3,89 (t, J=4,82 Hz, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,75 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 198

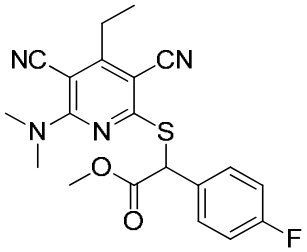
## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 2-(Dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo**



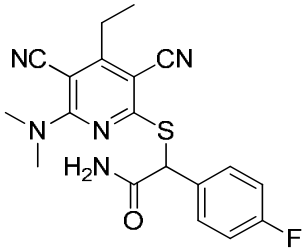
A una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 3, 700 mg, 2,98 mmol) en DMF (50 ml) se añadió tioacetato potásico (700 mg, 6,13 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 25 ºC y se usó sin purificación. CLEM m/z = 233 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetato de metilo**



A una solución de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (692 mg, 2,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió 2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetato de metilo (736 mg, 2,98 mmol) y trietilamina (302 mg, 2,98 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo se añadió a agua enfriada con hielo. El sólido resultante se recogió por filtración para dar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetato de metilo (400 mg, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 399 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

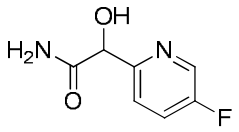


En una solución de 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetato de metilo (400 mg, 1,004 mmol) en metanol (50 ml) se burbujeó amoniaco (17,1 mg, 1,004 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (300 mg, rendimiento de 78 %). CLEM m/z = 384 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,53 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 17,2, 9,7 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 199

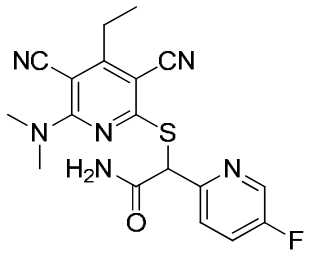
## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetamida**



A una solución de 2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxoacetato de etilo (2,7 g, 13,69 mmol) en etanol (30 ml) a -20 ºC se añadió $NaBH_4$ (0,570 g, 15,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NH_4Cl$ saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/EtOAc en un gradiente de 0 % a 100 % para dar 2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetato de etilo (1,7 g, rendimiento de 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. A una solución de 2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetato de etilo (1,7 g, 8,54 mmol) en metanol (5 ml) se añadió $NH_3$ (7 N en metanol, 8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/metanol de 0 % a 10 % para dar 2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetamida (1 g, rendimiento de 69 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 171,0 $[M+H]^+$.

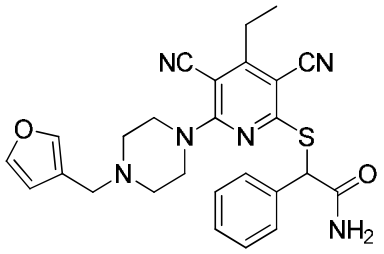
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida**



A una solución de 2-(5-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetamida (1 g, 5,88 mmol) y trietilamina (1,065 ml, 7,64 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,741 g, 6,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con DCM/metanol (de 0 a 10 %) para dar metanosulfonato de 2-amino-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetilo (600 mg, rendimiento de 41 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (156 mg, 0,665 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió etanotioato potásico (83 mg, 0,725 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron $K_2CO_3$ (100 mg, 0,725 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetilo (150 mg, 0,604 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se filtró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/metanol (0 a 10 %) para dar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida (60,5 mg, rendimiento de 26 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 385 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,30 (s, 6H), 2,76 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 200**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(furan-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

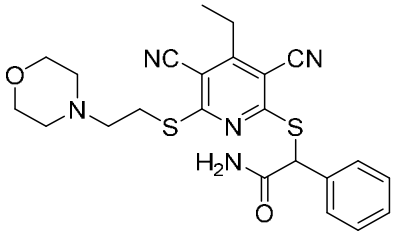


Se disolvió 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, 2,2,2-trifluoroacetato (síntesis descrita en el Ejemplo 176, etapa 2, 215 mg, 0,413 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml, 826 mmol). A la solución se añadió ácido acético (0,047 ml, 0,826 mmol), seguido de furan-3-carbaldehído

(79 mg, 0,826 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (350 mg, 1,652 mmol). La reacción se agitó a 25 ºC durante 18 horas y se añadió diclorometano (30 ml). La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se trituró con diclorometano, se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(furan-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (100 mg, rendimiento de 48 %). CLEM m/z = 487,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3 H), 2,47 (s a, 4 H), 2,75 (c, J = 7,43 Hz, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 4,82 Hz, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 6,44 - 6,50 (m, 1 H), 7,29 - 7,43 (m, 4 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 201:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-morfolinoetil)tio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

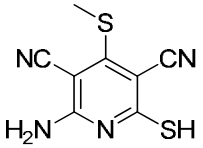



Una mezcla de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 52, etapa 1, 240 mg, 0,67 mmol) y tioacetato potásico (77 mg, 0,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 0,5 horas. Después, se añadieron 4-(2-cloroetil)morfolina (201 mg, 1,35 mmol) y trietilamina (0,375 ml, 2,69 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para obtener el producto en bruto y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-morfolinoetil)tio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (25 mg, rendimiento de 8 %). CLEM m/z = 468,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 4H), 3,64 (dd, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 2,95 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,1, 6,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 4H), 1,34 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 202**

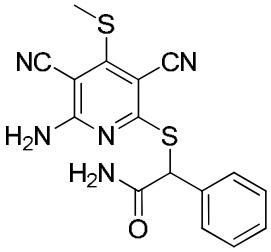
**2-((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Amino-6-mercapto-4-(metiltio) piridin-3,5-dicarbonitrilo**



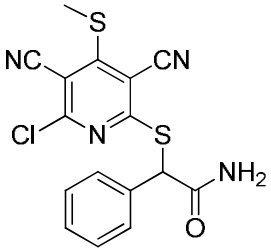
Se cargó inicialmente 2-(bis(metiltio)metileno)malononitrilo (10 g, 58,7 mmol) y cianotioacetamida (7,06 g, 70,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (21 ml) y se añadió gota a gota trietilamina (16,37 ml, 117 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió a 300 ml de ácido clorhídrico 3 N. El precipitado resultante se retiró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó. Esto proporcionó 2-amino-6-mercapto-4-(metiltio) piridin-3,5-dicarbonitrilo (13,5 g, 54,7 mmol, rendimiento de 93 %). CLEM m/z = 222,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-(metiltio) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se combinaron 2-amino-6-mercapto-4-(metiltio) piridin-3,5-dicarbonitrilo (3 g, 12,15 mmol), hidrogenocarbonato sódico (4 g, 47,6 mmol) y 2-cloro-2-fenilacetamida (2,5 g, 14,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua y el precipitado se retiró por filtración para proporcionar 2-((6-amino-3,5-diciano-4-(metiltio) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (4,02 g, 10,63 mmol, rendimiento de 88 %) CLEM m/z = 356,1 $[M+H]^+$.

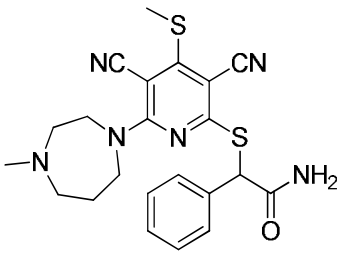
**Etapa 3: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se suspendieron 2-((6-amino-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (2,25 g, 6,33 mmol) y cloruro de cobre (II) (1,42 g, 10,56 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 5 minutos. Se añadió 2-metil-2-nitropropano (1,351 ml, 11,39 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a la mezcla lentamente y el material se agitó a 45 ºC

durante 60 minutos. Después 50 ºC durante 1 hora, después 55 ºC durante 1 hora y después 60 ºC y se agitó con supervisión de CLEM hasta la desaparición del material de partida. Se enfrió a temperatura ambiente y un sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró. Se sometió a tratamiento con EtOAc (3 x) y $NaHCO_3$ ac. sat. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (2,6 g, 3,12 mmol) en forma de un aceite de color amarillo sin purificación adicional. CLEM m/z = 375,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio) piridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida**

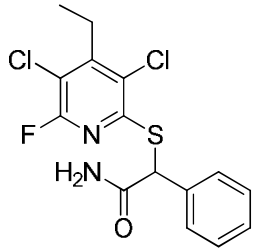


Se disolvió 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-(metiltio) piridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (2,6 g, 3,12 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -40 ºC. Se añadió 1-metil-1,4-diazepano (400 µl, 3,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. Se sometió a tratamiento con EtOAc (3 x) y $NaHCO_3$ ac. saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a un aceite de color amarillo. Se purificó sobre gel de sílice (columna de 80 g, 100 % de DCM a 10 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 833 mg de residuo. Se purificaron 150 mg de este residuo sobre gel de sílice (columna 80 g: 100 % de DCM -> 10 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$; desarrollador muy posterior). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (99 mg, 0,219 mmol). CLEM m/z = 453,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,27 - 7,45 (m, 4 H), 5,50 (s, 1 H), 3,77 - 3,99 (m, 4 H), 2,57 - 2,78 (m, 5 H), 2,46 (s a, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,87 - 2,02 (m, 2 H). Un protón no se observó.

## Ejemplo 203

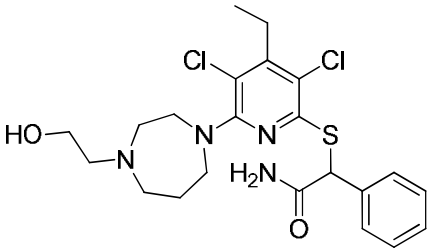
## 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 3,5-dicloro-2,4,6-trifluoropiridina (2,01 g, 9,95 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió lentamente cloruro de etilmagnesio (6,2 ml, 12,40 mmol) a la solución enfriada y se agitó durante 30 minutos. Se dejó calentar gradualmente a 0 ºC y se controló por CLEM hasta la desaparición del material de partida. Se trató con EtOAc (3 x) y $NaHCO_3$ ac. saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron cuidadosamente para proporcionar un aceite volátil de color amarillo. Se disolvió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 2,291 g, 10,95 mmol) en etanol (40 ml) y se añadió $NaBH_4$ (0,527 g, 13,93 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 40 ºC durante 30 minutos y el desprendimiento de gas había cesado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a una solución del aceite de color amarillo anterior en etanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió a 0 ºC y un subproducto sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo. Se purificó sobre gel de sílice (columna de 80 g, 100 % de DCM a 5 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (1,79 g, 4,98 mmol, rendimiento de 50 %). CLEM m/z = 359,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



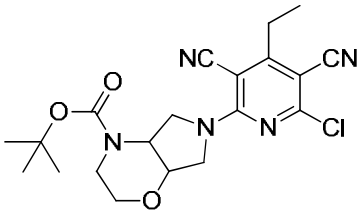
Se añadió 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (320 mg, 0,891 mmol) a un vial y se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadió 2-(1,4-diazepan-1-il) etanol (167 mg, 1,158 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 20 horas. Se enfrió a

temperatura ambiente y el material se concentró. El material se purificó en una HPLC Gilson Basic (columna C18, 20-70 % de agua p/ 0,1 % de $NH_4OH$/acetonitrilo) y las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (120 mg, 0,248 mmol, rendimiento de 28 %). CLEM m/z = 483,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,45-7,57 (m, 2 H), 7,17-7,43 (m, 4 H), 5,46 (s, 1 H), 4,37 (t, J = 5,32 Hz, 1 H), 3,40-3,61 (m, 6 H), 2,62-2,89 (m, 6 H), 2,55 (t, J = 6,46 6 Hz, 2 H), 1,78-1,95 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,48 Hz, 3 H).

## Ejemplo 204

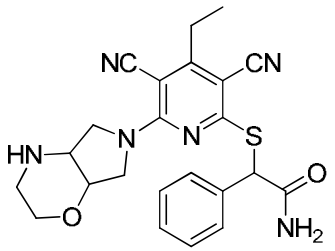
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 6-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxilato de *terc*-butilo**



Se disolvió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (250 mg, 1,106 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazina-4(4aH)-carboxilato de *terc*-butilo (252 mg, 1,106 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,386 ml, 2,212 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en gradiente usando 10-80 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 6-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxilato de *terc*-butilo (412 mg, rendimiento de 89 %). CLEM m/z = 418,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

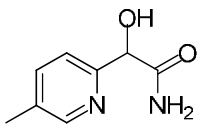


Se disolvió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 268 mg, 1,282 mmol) en etanol (3 ml), se calentó a 70 ºC y se añadió en porciones $NaBH_4$ (52,2 mg, 1,380 mmol). Después de 3 minutos, la solución se añadió a 6-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazina-4(4aH)-carboxilato de *terc*-butilo (412 mg, 0,986 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La reacción se calentó a 70 ºC durante 10 minutos y el disolvente se evaporó. Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en gradiente usando de 10 a 70 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 6-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazina-4(4aH)-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, rendimiento de 46 %). CLEM m/z = 549,3 $[M+H]^+$. Después, este material se agitó en una mezcla de diclorometano (5 ml) y TFA (5 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró una solución del residuo en diclorometano, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró y se secó a 40 ºC durante una noche para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (200 mg, rendimiento de 45 %). CLEM m/z = 449,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,05 - 1,35 (m, 3 H), 2,50 - 2,61 (m, 2 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,40-4,05 (m, 8 H), 5,67 - 5,65 (m, 1 H), 7,21 - 7,45 (m, 4 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 9,38 Hz, 1 H).

## Ejemplo 205

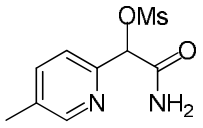
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(5-metilpiridin-2-il) acetamida**



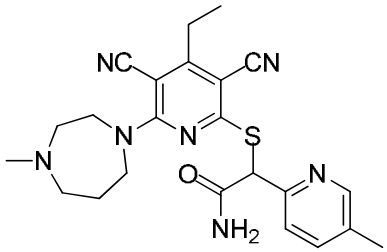
A una solución de 5-metilpicolinaldehído (1,00 g, 8,26 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,446 ml, 11,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con ácido sulfúrico conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla se concentró con sílice, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-hidroxi-2-(5-metilpiridin-2-il) acetamida (1,04 g, 6,26 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. CLEM m/z = 167,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato 2-amino-1-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo**




A una solución de suspensión de 2-hidroxi-2-(5-metilpiridin-2-il) acetamida (1,04 g, 6,26 mmol) y TEA (1,745 ml, 12,52 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,585 ml, 7,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo (1,49 g, 6,10 mmol, rendimiento de 97 %) en forma de un sólido ceroso de color naranja. CLEM m/z = 245,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida**



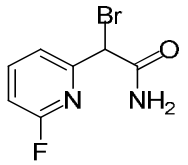

A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 150 mg, 0,664 mmol) en DMF(5 ml) a temperatura baño de agua enfriada con hielo se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,094 ml, 0,730 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. Después, se añadieron tioacetato potásico (99 mg, 0,863 mmol) y TEA (0,277 ml, 1,991 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 50 ºC

durante 2 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo (194 mg, 0,796 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, 0-100 % de (1 % de $NH_4OH$+9 % de MeOH+90 % de DCM)/DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 450,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,91 (s a, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 2 H), 2,52 - 2,57 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,78 - 3,99 (m, 4 H), 5,59 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,33 - 8,41 (m, 1 H).

## Ejemplo 206

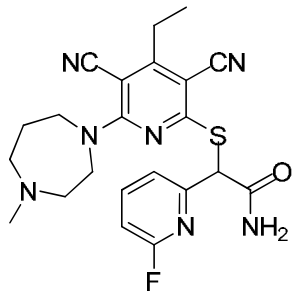
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida

**Etapa 1: 2-Bromo-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida**




A una solución en ligera suspensión de ácido 2-(6-fluoropiridin-2-il)acético (580 mg, 3,74 mmol) en DCM (20 ml) se añadió tribromofosfina (1 M en DCM, 4,11 ml, 4,11 mmol), después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota bromo (0,288 ml, 5,61 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió gota a gota $NH_4OH$ (2,5 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó por sílice para proporcionar 2-bromo-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida (255 mg, 1,094 mmol, rendimiento de 29 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 232,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida**

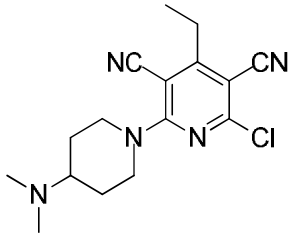


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 150 mg, 0,664 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura de baño de agua enfriada con hielo se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,094 ml, 0,730 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron tioacetato potásico (99 mg, 0,863 mmol) y TEA (0,277 ml, 1,991 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 50 ºC durante 1 hora más. Después, se añadió 2-bromo-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida (155 mg, 0,664 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC FI (20-50 % de A-CN/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua), y las fracciones resultantes se concentraron y el residuo se purificó adicionalmente con sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, 0-100 % de (1 % de $NH_4OH$+9 % de MeOH+90 % de DCM)/DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida (108 mg, 0,238 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 454,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,17 - 1,28 (m, 3 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,35 - 2,50 (m, 3 H), 2,59 - 2,69 (m, 1 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,75 - 3,96 (m, 4 H), 5,62 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,58 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,95 - 8,09 (m, 2 H).

## Ejemplo 207

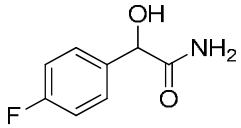
## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



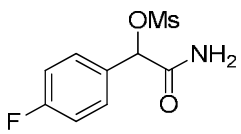
A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,327 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,185 ml, 1,327 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (170 mg, 1,327 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se concentraron al vacío para proporcionar (350 mg, rendimiento de 76 %) en forma de un semisólido. CLEM m/z = 318,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(4-Fluorofenil)-2-hidroxiacetamida**



A una solución agitada de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (1 g, 5,88 mmol) en metanol (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (1,254 ml, 17,63 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar todos los volátiles. Después, se añadieron metanol (10 ml) e hidróxido de amonio (7,0 ml, 44,9 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar todos los volátiles, después se añadió etanol frío (5 ml) al material en bruto. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, después se filtró para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida (620 mg, rendimiento de 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 3H), 6,03 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 4,7 Hz, 1H).

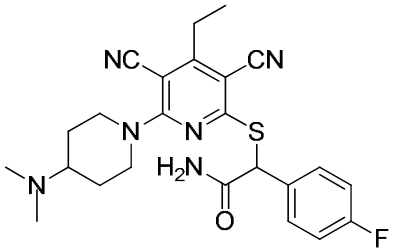
**Etapa 3: Metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo**



A una suspensión agitada de 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida (600 mg, 3,55 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trietilamina (0,494 ml, 3,55 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción

se agitó durante 10 minutos a 0 ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,276 ml, 3,55 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter dietílico (15 ml) y se filtró para obtener metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (450 mg, rendimiento de 51 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,65 – 7,41 (m, 3H), 7,32 – 7,15 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,22 (s, 3H).

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

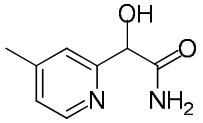



A una solución agitada de 2-cloro-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (350 mg, 1,005 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió tioacetato potásico (230 mg, 2,010 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, se añadieron carbonato potásico (278 mg, 2,010 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (373 mg, 1,508 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con DCM/MeOH) para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (134 mg, rendimiento de 27 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 467,2 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s a, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,55, 5,26 Hz, 2 H), 7,35 (s a, 1 H), 7,22 (t, J = 8,77 Hz, 2 H), 5,57 (s, 1 H), 4,60 (d, J = 11,84 Hz, 2 H), 3,17 (t, J = 11,95 Hz, 2 H), 2,84-2,66 (m, 3 H), 2,37 (s a, 6 H), 1,95 (d, J = 12,28 Hz, 2 H), 1,47 (d a, J = 15,13 Hz, 2 H), 1,17 - 1,23 (m, 3 H).

**Ejemplo 208**

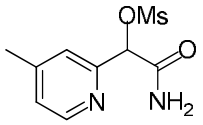
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida**

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida**



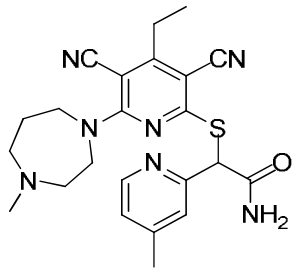
A una solución de 4-metilpicolinaldehído (1,03 g, 8,50 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,383 ml, 11,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con ácido sulfúrico conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla se concentró con sílice, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, 0-8 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-hidroxi-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida (435 mg, 2,62 mmol, rendimiento de 31 %) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. CLEM m/z = 167,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo**



A una suspensión de 2-hidroxi-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida (435 mg, 2,62 mmol) y TEA (0,730 ml, 5,24 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,245 ml, 3,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo (568 mg, 2,325 mmol, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido ceroso de color pardo. CLEM m/z = 245,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il)acetamida**

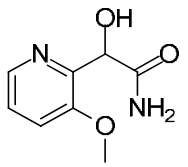


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 130 mg, 0,575 mmol) en DMF (3,5 ml) se añadió gota a gota una solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,081 ml, 0,633 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos. Después se añadieron tioacetato potásico (85 mg, 0,748 mmol) y TEA (0,240 ml, 0 1,725 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 50 ºC durante 2 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo (169 mg, 0,690 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se cargó sobre Celite® y se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 24 g, 100 % de hexano durante 3 minutos, después 0-20 % de MeOH/DCM). Las fracciones resultantes se concentraron y se trituraron con etanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il)acetamida (77 mg, 0,171 mmol, rendimiento de 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 450,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,92 (s a, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,46 (s a, 2 H), 2,56 (s a, 1 H), 2,66 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 6 H), 3,81-3,99 (m, 4 H), 5,58 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

## Ejemplo 209

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida

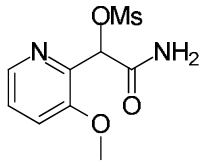
**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida**



A una solución de 3-metoxipicolinaldehído (1,07 g, 7,57 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,231 ml, 9,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con ácido sulfúrico conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de

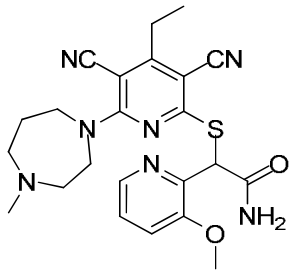
reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, 0-6 % de MeOH/DCM ) para proporcionar 2-hidroxi-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida (983 mg, 5,40 mmol, rendimiento de 71 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM m/z = 183,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(3-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo**




A una suspensión de 2-hidroxi-2-(3-metoxipiridin-2-il) acetamida (980 mg, 5,38 mmol) y TEA (1,500 ml, 10,76 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,503 ml, 6,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5,00 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con más DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(3-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (499 mg, 1,917 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 261,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida**



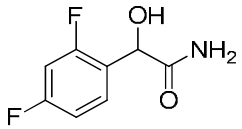

A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 130 mg, 0,575 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,081 ml, 0,633 mmol) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (92 mg, 0,805 mmol) y TEA (0,240 ml, 1,725 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 50 ºC durante 2 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(3-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (150 mg, 0,575 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una

noche. La mezcla se cargó sobre Celite®® y se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 24 g) usando 100 % de hexano durante 5 minutos, después 0-20 % de MeOH/DCM. Las fracciones resultantes se concentraron y el residuo se trituró con etanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida (84 mg, 0,180 mmol, rendimiento de 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 466,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,14 - 2,31 (m., 2H), 2,59 (s a, 3 H), 2,68-3,35 (m, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 4,06 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,22 (s a, 2 H), 5,55 (s a, 1 H), 6,15 (s a, 1 H), 7,10 (s a, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 8,21 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1 H).

## Ejemplo 210

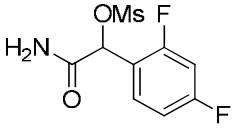
## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 2-(2,4-Difluorofenil)-2-hidroxiacetamida**



A una solución de ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacético (2 g, 10,63 mmol) en metanol (20 ml) se añadió cloruro de acetilo (2,268 ml, 31,9 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. A esto, se añadieron metanol (20 ml) e hidróxido de amonio (14 ml, 360 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con etanol enfriado (10 ml) para proporcionar 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (1,8 g, rendimiento de 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 187,9 $[M+H]^+$.

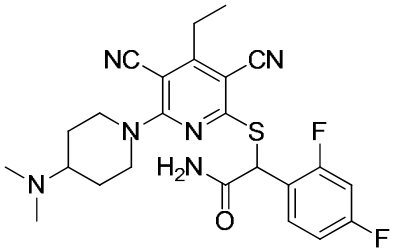
**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo**



A una solución agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (1,8 g, 9,62 mmol) en diclorometano (18 ml) se añadió trietilamina (4,02 ml, 28,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió cloruro de mesilo (0,899 ml, 11,54 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato

sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo (1,6 g, rendimiento de 57 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 (td, J = 8,39, 6,25 Hz, 1 H), 7,00 - 6,87 (m, 2 H), 6,50 (s a, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (s a, 1 H), 2,97 (s, 3 H).

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida**

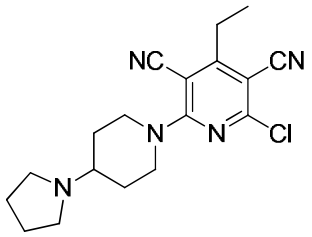


A una solución de 2-cloro-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 1, 600 mg, 1,888 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (431 mg, 3,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadieron carbonato potásico (522 mg, 3,78 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo (501 mg, 1,888 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 60-70 % de éter de petróleo/acetato de etilo). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida (120 mg, rendimiento de 13 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM m/z = 485,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,57 (td, J = 8,77, 6,58 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 1 H), 7,13 (td, J = 8,50, 2,30 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,51 (d, J = 14,69 Hz, 2 H), 3,17 (t, J = 12,61 Hz, 2 H), 2,77 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 2,47-2,39 (m, 1 H), 2,21 (s, 6 H), 1,85 (d, J = 12,28 Hz, 2 H), 1,52-1,32 (m, 2 H), 1,21 (t, J = 7,78 Hz, 3 H).

## Ejemplo 211:

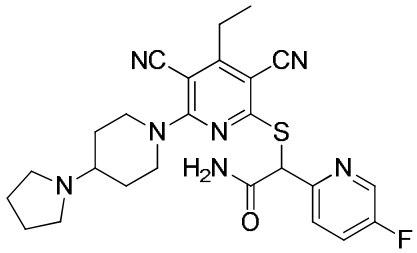
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, sal de ácido fórmico

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una solución de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (1,5 g, 9,72 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió a una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 2, 2,198 g, 9,72 mmol) y trietilamina (4,07 ml, 29,2 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 12 horas. La mezcla se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/EtOAc (2/1) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (3,6 g, rendimiento de 92 %). CLEM m/z = 344,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2 -(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, sal de ácido fórmico**



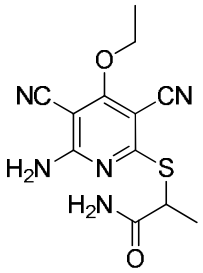
A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (344 mg, 1,000 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (126 mg, 1,100 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM/MeOH (100/1) para dar 4-etil-2-mercapto-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (290 mg, rendimiento de 85 %). A una solución de metanosulfonato de 2-amino-1-(5-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetilo (211 mg, 0,849 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió una solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (290 mg, 0,849 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6- (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, sal de ácido fórmico (110 mg, rendimiento de 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 494,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,57 (s,

1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,40 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,49 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,21 (m, 3H).

**Ejemplo 212**

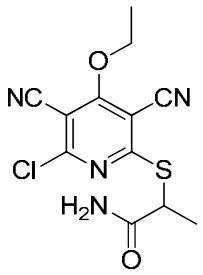
**2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida**

**Etapa 1: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)propanamida**



Se disolvió etanotioato de S-(1-amino-1-oxopropan-2-ilo) (356 mg, 2,419 mmol) en etanol (40 ml) y se añadió $NaBH_4$ (111 mg, 2,93 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 40 ºC durante 30 minutos y el desprendimiento de gas había cesado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a 2-amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (522 mg, 2,345 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se enfrió a 0 ºC y se filtró para proporcionar 2-((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il) tio)propanamida (749 mg, 2,262 mmol, rendimiento de 96 %). CLEM m/z = 292,1 $[M+H]^+$.

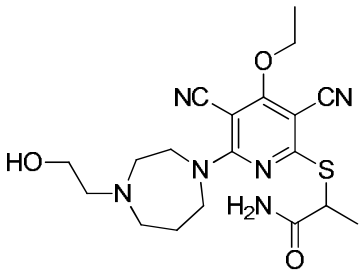
**Etapa 2: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)propanamida**



Se disolvió 2-((6-amino-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio) propanamida (370 mg, 1,118 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió cloruro de cobre (II) (270 mg, 2,012 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 45 ºC durante 5 minutos y se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,24 ml, 2,025 mmol). La mezcla se calentó a 45 ºC durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a tratamiento con EtOAc (3 x) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre

$MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se purificó sobre gel de sílice (columna 80 g: 100 % de DCM a 5 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il)tio)propanamida (180 mg, 0,527 mmol, rendimiento de 47 %). CLEM m/z = 311,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida**

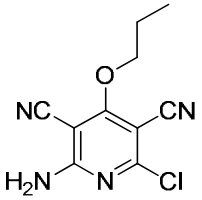


Se disolvió 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etoxipiridin-2-il) tio) propanamida (100 mg, 0,283 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y se añadió 2-(1,4-diazepan-1-il) etanol (49,0 mg, 0,340 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se concentró. Se purificó sobre gel de sílice (columna 80 g: 100 % de DCM -> 10 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida (90 mg, 0,215 mmol, rendimiento de 76 %). CLEM m/z = 419,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,69 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 4,49-4,59 (m, 2 H), 4,35-4,45 (m, 2 H), 3,76-4,00 (m, 4 H), 3,47 (c, J = 6,17 Hz, 2 H), 2,74-2,95 (m, 2 H), 2,64-2,74 (m, 1 H), 2,57-2,64 (m, 1 H), 2,54 (t, J = 6,34 Hz, 2 H), 1,84-1,97 (m, 2 H), 1,50 (d, J = 7,10 Hz, 3 H), 1,37 (t, J = 7,10 Hz, 3 H).

## Ejemplo 213

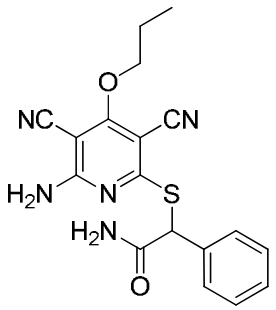
## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Amino-6-cloro-4-propoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo**



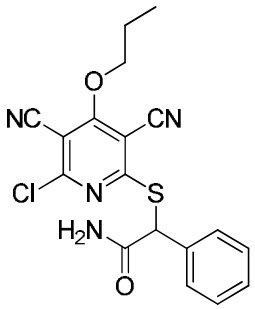
Se suspendieron eteno-1,1,2,2-tetracarbonitrilo (4 g, 31,2 mmol) y urea (0,563 g, 9,37 mmol) en propan-1-ol (40 ml, 535 mmol). La mezcla se calentó a 40 ºC durante 120 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y después se enfrió a -78 ºC y se agitó durante 30 minutos y se formó un precipitado de color blanquecino. La solución enfriada se filtró y el residuo se lavó con éter frío. El filtrado se pasó a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con 1:1 de $Et_2O$:EtOAc. El producto se combinó con el residuo para proporcionar 2-(dipropoximetileno)malononitrilo (3,3 g). Se suspendieron malononitrilo (2210 mg, 33,5 mmol) y *terc*-butóxido potásico (4,07 g, 36,3 mmol) en 1-propanol (175 ml). La mezcla se calentó a 45 ºC durante 5 minutos. Se añadió 2-(dipropoximetileno)malononitrilo (2,2 g, 11,33 mmol) en PrOH (10 ml) a la mezcla lentamente y el material se calentó a reflujo durante 3 horas. Se había formado un sólido, que se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío y se añadió acetona (100 ml), seguido de 20 ml de HCl concentrado. Se agitó a 50 ºC durante 130 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente y finalmente a 0 ºC. La mezcla se filtró para proporcionar 2-amino-6-cloro-4-propoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (1,53 g, 6,47 mmol). CLEM m/z = 237,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-Amino-3,5-diciano-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



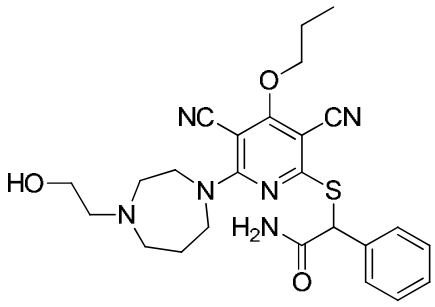

Se disolvió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 760 mg, 3,63 mmol) en etanol (60 ml) y se añadió $NaBH_4$ (164 mg, 4,33 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 40 ºC durante 30 minutos y el desprendimiento de gas había cesado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a 2-amino-6-cloro-4-propoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (820 mg, 3,46 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se enfrió a 0 ºC y el producto se retiró por filtración para proporcionar 2-((6-amino-3,5-diciano-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (934 mg, 2,110 mmol, rendimiento de 61 %). CLEM m/z = 368,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-propoxipiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 2-((6-amino-3,5-diciano-4-propoxipiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (588 mg, 1,328 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se añadió cloruro de cobre (II) (351 mg, 2,61 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 45 ºC durante 5 minutos y se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,29 ml, 2,447 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y un sólido de color naranja se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (columna de 80 g: 100 % de DCM a 5 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-propoxipiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (129 mg, 0,293 mmol, rendimiento de 22 %). CLEM m/z = 387,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



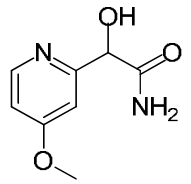
Se disolvió 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-propoxipiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (65 mg, 0,151 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió 2-(1,4-diazepan-1-il) etanol (26,2 mg, 0,181 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material se concentró y se purificó sobre gel de sílice (columna de 40 g: 100 % de DCM a 7 % de IPA en DCM p/ 1 % de $NH_4OH$). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (61 mg, 0,120 mmol, rendimiento de 79 %). CLEM m/z = 495,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,45-7,54 (m, 2 H), 7,30-7,43 (m, 4 H), 5,50 (s, 1 H), 4,46 (td, J = 6,27, 1,39 Hz, 2 H), 4,40 (t, J = 5,32 Hz, 1 H), 3,78-3,95 (m, 4 H), 3,47 6

(c, J = 6,08 Hz, 2 H), 2,70-2,89 (m, 2 H), 2,57-2,70 (m, 2 H), 2,52-2,56 (m, 2 H), 1,89 (d, J = 5,07 Hz, 2 H), 1,68-1,81 (m, 2 H), 0,94-1,04 (m, 3 H).

## Ejemplo 214

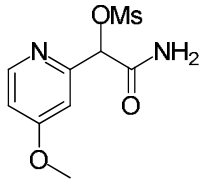
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida**



A una solución de 4-metoxipicolinaldehído (1,01 g, 7,36 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,106 ml, 8,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo claro, que se trató con ácido sulfúrico conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el PH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-hidroxi-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida (748 mg, 4,11 mmol, rendimiento de 55,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 183,0 $[M+H]^+$.

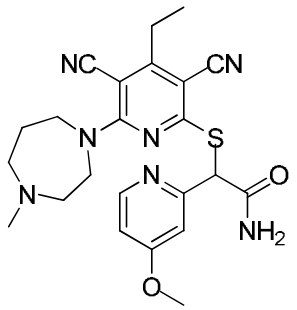
**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo**



A una suspensión de 2-hidroxi-2-(4-metoxipiridin-2-il) acetamida (745 mg, 4,09 mmol) y TEA (1,140 ml, 8,18 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,382 ml, 4,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron. El residuo se trituró con DCM para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (237 mg,

0,911 mmol, rendimiento de 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 261,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida**

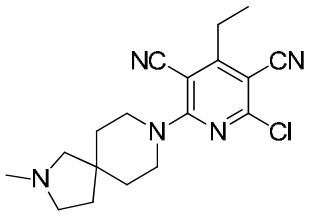


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,069 ml, 0,535 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (72,2 mg, 0,633 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,460 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 50 ºC durante 1 hora más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (139 mg, 0,535 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (20-50 % de A-CN/agua, 0,1 % de $NH_4ON$ en agua). Las fracciones resultantes se concentraron y el residuo se trituró con metanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida (83 mg, 0,178 mmol, rendimiento de 37 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 466,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,81 - 2,01 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,37 - 2,49 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,79 - 3,98 (m, 7 H), 5,56 (s, 1 H), 6,96 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).

## Ejemplo 215

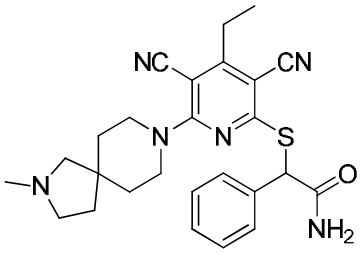
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 3, etapa 2, 350 mg, 1,548 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decano (239 mg, 1,548 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,541 ml, 3,10 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con agua y se recogió por filtración. El sólido húmedo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (350 mg, rendimiento de 66 %). CLEM m/z = 344,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

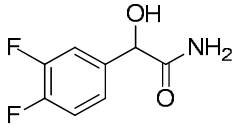


A una solución a 70 ºC de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el Ejemplo 62, etapa 5, 276 mg, 1,32 mmol) en etanol (10 ml) se añadió en porciones $NaBH_4$ (53,9 mg, 1,425 mmol). Después de 3 minutos, la solución se añadió a 2-cloro-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (350 mg, 1,018 mmol) en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (3,0 ml), y la reacción se calentó a 70 ºC durante 60 minutos. El material se purificó por cromatografía de fase inversa automatizada en gradiente, eluyendo con acetonitrilo - agua que contenía 0,1 % de TFA (10-90 % de acetonitrilo). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y la solución se concentró parcialmente para retirar acetonitrilo. A la solución se añadió gota a gota una solución saturada de bicarbonato sódico y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (100 mg, rendimiento de 19 %). CLEM m/z = 475,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,27-7,43 (m, 5H), 5,52 (s, 1H), 3,66-3,98 (m, 4H), 2,75 (c, J = 7,44 Hz, 2H), 2,23-2,34 (m, 3H), 1,53-1,75 (m, 6H), 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 216

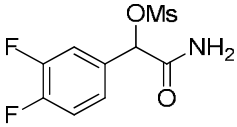
## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 2-(3,4-Difluorofenil)-2-hidroxiacetamida**



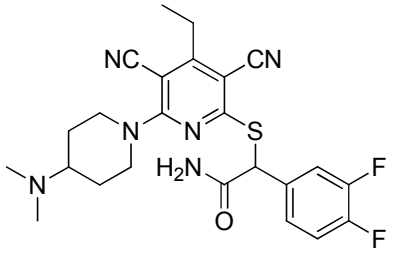
A una solución agitada de ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiacético (2 g, 10,63 mmol) en metanol (20 ml) se añadió cloruro de acetilo (2,268 ml, 31,9 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar todos los volátiles. Se añadieron metanol (20 ml) e hidróxido de amonio (14 ml, 360 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió etanol frío (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (1,6 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 186,0 $[M-H]^-$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetilo**



A una suspensión agitada de 2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (1,6 g, 6,97 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (1,944 ml, 13,95 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC. Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,598 ml, 7,67 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (25 ml), se filtró y se secó para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetilo (1 g, rendimiento de 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,71 – 7,43 (m, 3H), 7,35 (dt, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,26 (s, 3H).

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida**

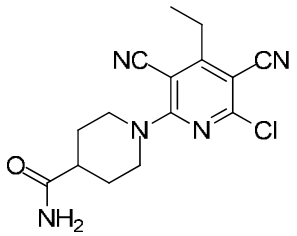


A una solución agitada de 2-cloro-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 1, 500 mg, 1,417 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (324 mg, 2,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron carbonato potásico (392 mg, 2,83 mmol) seguido de metanosulfonato de 2-amino-1-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetilo (413 mg, 1,558 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 10 % de MeOH/DCM). El sólido obtenido se lavó con 50 % de acetato de etilo en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-((3, 5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida (130 mg, rendimiento de 19 %). CLEM m/z = 485,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,62-7,53 (m, 1 H), 7,51-7,36 (m, 3 H), 5,59 (s, 1 H), 4,55 (d a, J = 10,74 Hz, 2 H), 3,24-3,14 (m, 2 H), 2,76 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 2,53-2,51 (m, 1 H), 2,37-2,19 (m, 6 H), 1,89 (s a, 2 H), 1,49-1,30 (m, 2 H), 1,20 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

## Ejemplo 217

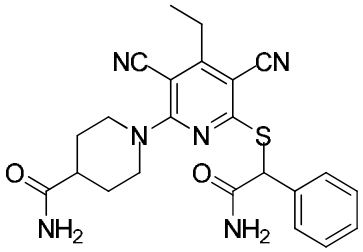
## 1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida

**Etapa 1: 1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,42 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió piperidin-4-carboxamida (0,566 g, 4,42 mmol), seguido de trietilamina (1,847 ml, 13,25 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (25 ml), se filtró y se secó para proporcionar 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (800 mg, rendimiento de 55 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 318,0 $[M+H]^+$.

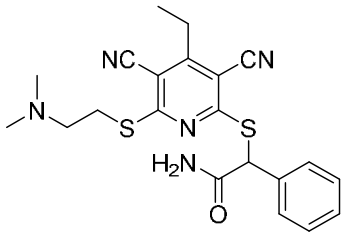
**Etapa 2: 1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida**




A una solución agitada de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (500 mg, 1,496 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (342 mg, 2,99 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió carbonato potásico (413 mg, 2,99 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 527 mg, 2,244 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con DCM/MeOH) para proporcionar 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (109 mg, rendimiento de 15 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 449,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,55-7,49 (m, 2 H), 7,42-7,27 (m, 5 H), 6,82 (s a, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 4,57-4,46 (m, 2 H), 3,26-3,14 (m, 2 H), 2,81-2,69 (m, 2 H), 2,47-2,41 (m, 1 H), 1,85 (d a, J = 14,03 Hz, 2 H), 1,68-1,56 (m, 2 H), 1,24-1,17 (m, 3 H).

**Ejemplo 218:**

**2-((3,5-Diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)tio)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

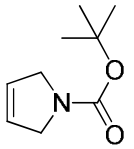


Una mezcla de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 52, etapa 1, 220 mg, 0,62 mmol) y tioacetato potásico (74 mg, 0,65 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 0,5 horas. Después, se añadieron 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (332 mg, 3,08 mmol) y trietilamina (0,344 ml, 2,47 mmol). La mezcla se agitó durante 13,5 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto y se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)tio)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (110 mg, rendimiento de 42 %). CLEM m/z = 426,2 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 12,1, 5,5 Hz, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 219**

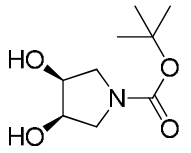
**2-((3,5-Diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo**



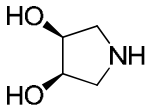
A una suspensión de 2,5-dihidro-1H-pirrol (5 g, 72,4 mmol) en diclorometano (50 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadieron trietilamina (11,09 ml, 80 mmol), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,95 ml, 87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g) en forma de un líquido amarillo pálido. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,83 – 5,70 (m, 2H), 4,18 – 4,04 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

**Etapa 2: 3,4-Dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3R,4S)-*terc*-butilo**



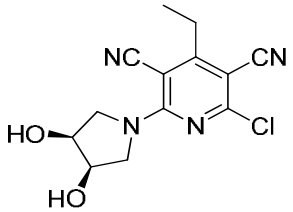
Una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (9 g, 38,7 mmol), en acetona (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de NMO (4,98 g, 42,5 mmol), tetraóxido de osmio (0,607 ml, 1,933 mmol) y agua (80 ml) mientras se mantenía la temperatura a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar la acetona y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y una solución de salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200), eluyendo con 100 % de EtOAc, para proporcionar 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3R,4S)-*terc*-butilo (8 g) en forma de un líquido de color pardo claro. CLEM m/z = 202,0 $[M-H]^-$.

**Etapa 3: (3R,4S)-Pirrolidin-3,4-diol, Hidrocloruro**



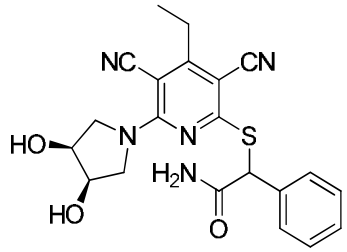
A una solución de 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3R,4S)-*terc*-butilo (1 g, 4,36 mmol), en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,1 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y los sólidos resultantes se trituraron con éter dietílico (2 x 20 ml), se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar (3R,4S)-pirrolidina-3,4-diol, Hidrocloruro (450 mg, rendimiento de 74,0 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,27 (s a, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,20 (dd, J = 11,6; 5,2 Hz, 2H), 2,95 (dd, J = 11,7, 4,7 Hz, 2H).

**Etapa 4: 2-Cloro-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de (3R,4S)-pirrolidina-3,4-diol, hidrocloruro (339 mg, 2,431 mmol) en diclorometano (10 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió trietilamina (0,616 ml, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. Después, se añadió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 500 mg, 2,210 mmol) a la misma temperatura. La reacción se agitó a 27 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se evaporaron para producir 2-cloro-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (600 mg, rendimiento de 91 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 293,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-Diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

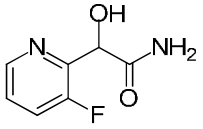



A una solución de 2-cloro-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,684 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió tioacetato potásico (385 mg, 3,37 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron carbonato potásico (465 mg, 3,37 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 593 mg, 2,53 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 100 % de acetato de etilo) para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (180 mg, rendimiento de 25 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 424,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,55-7,47 (m, 2 H), 7,42-7,28 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 5,12 (s a, 2 H), 4,13 (s a, 2 H), 4,05-3,86 (m, 2 H), 3,78-3,59 (m, 2 H), 2,74 (c, J = 7,67 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

## Ejemplo 220

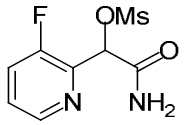
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il) acetamida

**Etapa 1: 2-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetamida**



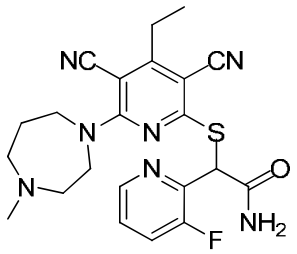
A una solución de 3-fluoropicolinaldehído (1,0 g, 7,99 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,300 ml, 10,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-(3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetamida (1,21 g, 7,11 mmol, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 171,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(3-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetilo**



A una suspensión de 2-(3-fluoropiridin-2-il)-2-hidroxiacetamida (1,21 g, 7,11 mmol) y TEA (1,982 ml, 14,22 mmol) en THF (35 ml) y diclorometano (15,0 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,665 ml, 8,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción en suspensión se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. El residuo se trituró con DCM para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(3-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetilo (987 mg, 3,98 mmol, rendimiento de 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 249,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il) acetamida**

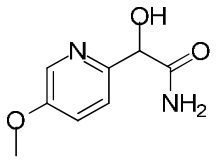


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,069 ml, 0,535 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (72,2 mg, 0,633 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,460 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 50 ºC durante 1 hora más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(3-fluoropiridin-2-il)-2-oxoetilo (133 mg, 0,535 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 24 g, usando 0-20 % de MeOH/DCM como eluyente). Las fracciones resultantes se concentraron y el residuo se trituró con metanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida (67 mg, 0,148 mmol, rendimiento de 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 454,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,03 (s a, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,40 (s a, 2 H), 2,77-2,82 (m, 2 H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,79 - 4,10 (m, 4 H), 5,96 (s, 1 H), 6 7,51 (quin., J = 4,2 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,78-7,86 (m, 1 H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1 H).

## Ejemplo 221

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida

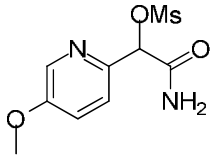
**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(5-metoxipiridin-2-il) acetamida**



A una solución de 5-metoxipicolinaldehído (1,0 g, 7,29 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,095 ml, 8,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto anterior se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando

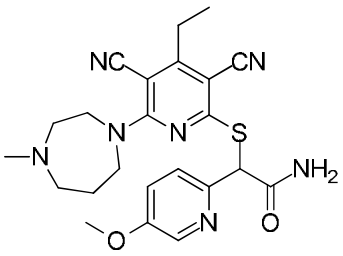
$NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-2-il) acetamida (1,09 g, 5,98 mmol, rendimiento de 82 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM m/z = 183,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-2-il) acetamida (1,09 g, 5,98 mmol) y TEA (1,668 ml, 11,97 mmol) en THF (35 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,559 ml, 7,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron. El residuo se trituró con DCM para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (533 mg, 2,048 mmol, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 261,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida**



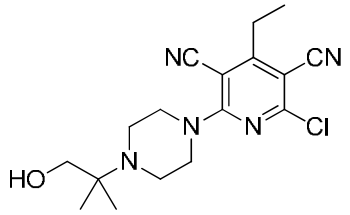
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,069 ml, 0,535 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (72,2 mg, 0,633 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,460 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 3 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (139 mg, 0,535 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se agitó durante 20 minutos. El sólido se filtró y se trituró con metanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-

etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida (85 mg, 0,183 mmol, rendimiento de 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 466,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 2,54 - 2,59 (m, 1 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,77 (c, J=7,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3 H), 3,84 - 3,98 (m, 4 H), 5,58 (s, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 2,5 Hz, 1 H).

## Ejemplo 222:

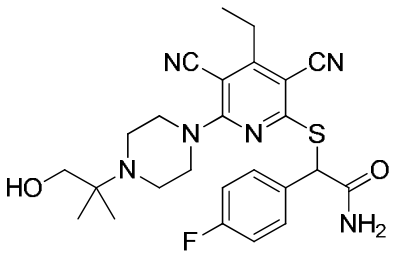
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de hidrocloruro de 2-metil-2-(piperazin-1-il)propan-1-ol (691 mg, 2,99 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadieron trietilamina (1,136 ml, 8,15 mmol) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 615 mg, 2,72 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 27 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (800 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 348,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

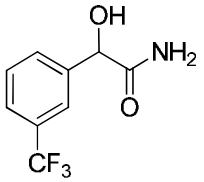


A una solución de metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 3, 604 mg, 2,150 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (327 mg, 2,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió carbonato potásico (396 mg, 2,87 mmol) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de esto, se añadió 2-cloro-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,433 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (12 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 2-3 % de metanol en DCM) para proporcionar un sólido de color pardo pálido, que se lavó con una mezcla de 70 % de acetato de etilo en éter dietílico (30 ml), se filtró y se secó para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (250 mg, rendimiento de 34 %). CLEM m/z = 497,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,60-7,49 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,22 (t, J = 8,77 Hz, 2 H), 5,56 (s, 1 H), 4,34 (s a, 1 H), 3,85 (s a, 4 H), 3,31 (d a, J = 5,26 Hz, 2 H), 2,75 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 2,69-2,52 (m, 4 H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,09-0,78 (m, 6 H).

## Ejemplo 223

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida

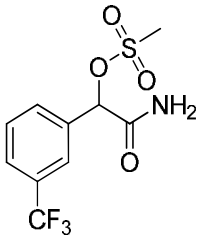
**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida**




A una solución de CDI (324 mg, 1,999 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 20 ºC se añadió gota a gota una solución de ácido 2-hidroxi-2-(3-(trifluorometil) fenil)acético (220 mg, 0,999 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 1 hora, momento en el que a la mezcla se añadió el hidróxido de amonio (2,6 ml, 20,03 mmol) mientras se agitaba a 20 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el material resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para

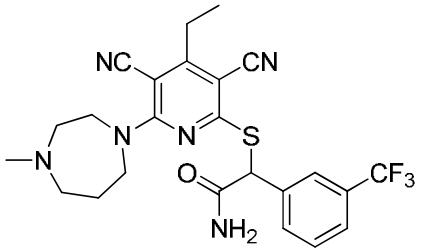
proporcionar 2-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (95 mg, 0,433 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 220 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etilo**



A una solución de 2-hidroxi-2-(3-(trifluorometil) fenil) acetamida (95 mg, 0,433 mmol), DIEA (0,091 ml, 0,520 mmol) y DMAP (5 mg, 0,041 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,034 ml, 0,433 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x), salmuera sat. (1x) y después agua. Después, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etilo (128 mg, 0,431 mmol) en forma de una goma de color naranja. CLEM m/z = 298 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida**



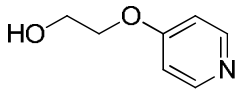
A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 24 mg, 0,080 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etilo (49 mg, 0,165 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (0,022 ml, 0,159 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (13 mg, 0,026 mmol) en forma de un sólido de color castaño claro. CLEM m/z = 503 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,73 Hz, 1H), 7,48

(s, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,76-3,96 (m, 4H), 2,77 (c, J=7,35 Hz, 2H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s a, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 224:**

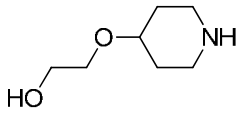
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-(Piridin-4-iloxi)etanol**



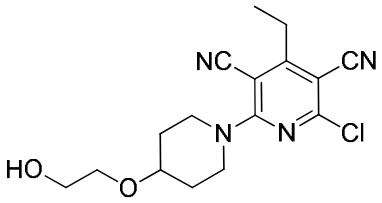
Una mezcla de piridin-4(1H)-ona (10 g, 105 mmol), 2-bromoetanol (15,77 g, 126 mmol) y $K_2CO_3$ (29,1 g, 210 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a 130 ºC durante una noche. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (200 ml) y la suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH para dar 2-(piridin-4-iloxi)etanol (2 g, rendimiento de 12 %). CLEM m/z = 140,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(Piperidin-4-iloxi)etanol**



A una solución de 2-(piridin-4-iloxi)etanol (1,5 g, 10,78 mmol) en ácido acético (30 ml) se añadió $PtO_2$ (500 mg). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC en una atmósfera de 0,4 MPa de $H_2$ durante una noche. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(piperidin-4-iloxi)etanol (3 g) en forma de un aceite incoloro. CLEM m/z = 146,2 $[M+H]^+$.

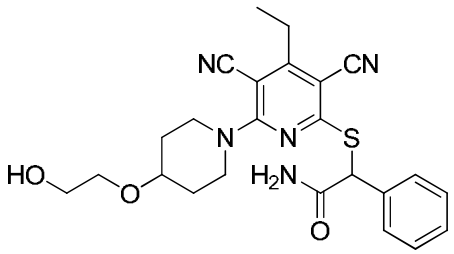
**Etapa 3: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2-(piperidin-4-iloxi)etanol (437 mg, 3,01 mmol) y trietilamina (913 mg, 9,02 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 680 mg, 3,01 mmol). La mezcla resultante se agitó temperatura ambiente durante una noche y después se combinó con una reacción previa similar ejecutada a una escala de aproximadamente la mitad. El material combinado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo

con DCM/EtOAc (1/1) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (600 mg). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 4,61 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 3H), 3,49 (m, 4H), 2,84 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Etapa 4: 2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**

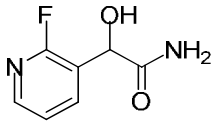



A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (334 mg, 0,998 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió etanotioato potásico (171 mg, 1,496 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se trató con $K_2CO_3$ (276 mg, 1,995 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, después se trató con metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 229 mg, 0,998 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de HPLC prep. y se eluyó con Me-CN/0,1 % de TFA para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (110 mg, rendimiento de 23 %). CLEM m/z = 466,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,50 (dt, J = 8,0, 3,9 Hz, 4H), 2,76 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 225

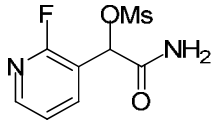
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida**



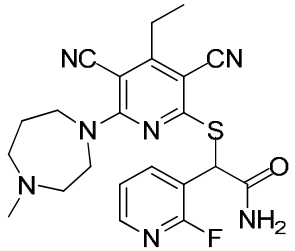
A una solución de 2-fluoronicotinaldehído (1,1 g, 8,79 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,210 ml, 9,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-15 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (911 mg, 5,35 mmol, rendimiento de 61 %) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. CLEM m/z = 171,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(2-fluoropiridin-3-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-(2-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (899 mg, 5,28 mmol) y TEA (1,473 ml, 10,57 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,494 ml, 6,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron. El residuo se trituró con DCM para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2-fluoropiridin-3-il)-2-oxoetilo (525 mg, 2,115 mmol, rendimiento de 40 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM m/z = 249,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida**



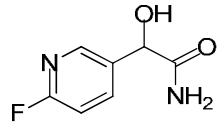
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de 1-metil-

1,4-diazepano (0,069 ml, 0,535 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (72,2 mg, 0,633 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,460 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 3 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(2-fluoropiridin-3-il)-2-oxoetilo (133 mg, 0,535 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron y se purificaron con sílice (CombiFlash®, columna de 24 g) usando 10-20 % de MeOH/DCM como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida (101 mg, 0,223 mmol, rendimiento de 46 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 454,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,36 - 2,49 (m, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,75 - 3,94 (m, 4 H), 5,77 (s, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 2 H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1 H)

## Ejemplo 228

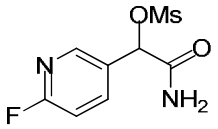
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida**



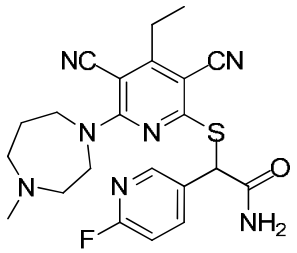

A una solución de suspensión de 6-fluoronicotinaldehído (1,0 g, 7,99 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,200 ml, 9,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de suspensión se concentró para proporcionar un aceite ceroso de color pardo, que se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción en suspensión se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla se filtró para deshacerse del sólido y el licor madre se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-15 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (235 mg, 1,381 mmol, rendimiento de 17 %) en forma de una cera de color amarillo. CLEM m/z = 170,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxoetilo**




A una solución de suspensión de 2-(6-fluoropiridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (235 mg, 1,381 mmol) y TEA (0,385 ml, 2,76 mmol) en THF (12 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,129 ml, 1,657 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 24 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxoetilo (288 mg, 1,160 mmol, rendimiento de 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 249,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida**

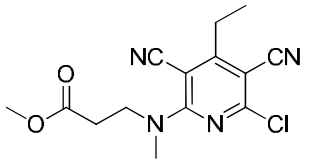



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,069 ml, 0,535 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (72,2 mg, 0,633 mmol) y TEA (0,203 ml, 1,460 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 3 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxoetilo (121 mg, 0,487 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 24 g) usando 10-20 % de MeOH/DCM como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron y se trituraron con metanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida (56 mg, 0,123 mmol, rendimiento de 25 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 454,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,84-2,00 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42-2,49 (m, 2 H), 2,53-2,62 (m, 1 H), 2,62-2,73 (m, 1 H), 2,77 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 6 3,79-3,99 (m, 4 H), 5,64 (s, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,00-8,13 (m, 2 H), 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1 H)

**Ejemplo 230:**

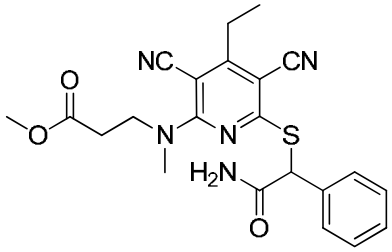
**3-((6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida**

**Etapa 1: 3-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo**



A una solución de 3-(metilamino)propanoato de metilo (1 g) y trietilamina (3,46 g, 34,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,930 g, 8,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con Hexano/EtOAc (1:1) para dar 3-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo (350 mg, 0,685 mmol). CLEM m/z = 307,0 $[M+H]^+$.

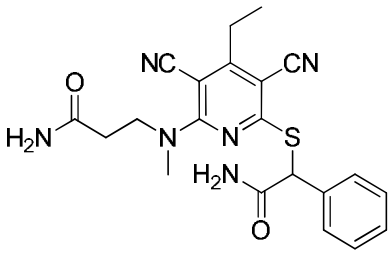
**Etapa 2: 3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo**



A una solución de 3-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo (350 mg, 1,141 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (195 mg, 1,712 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con $K_2CO_3$ (315 mg, 2,282 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 262 mg, 1,141 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (1:3) para dar 3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-

diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo (300 mg, 0,549 mmol, rendimiento de 48 %). CLEM m/z = 438,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 3-((6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida**

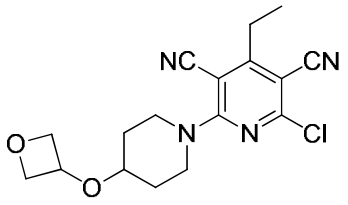


Una mezcla de 3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo (240 mg, 0,549 mmol) y $NH_3$ en MeOH (7 M, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. En un segundo lote, una mezcla de 3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanoato de metilo (30 mg, 0,069 mmol) y $NH_3$ en MeOH (7 M, 2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH, 20:1) para dar 3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida (120 mg). CLEM m/z = 423,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 231

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

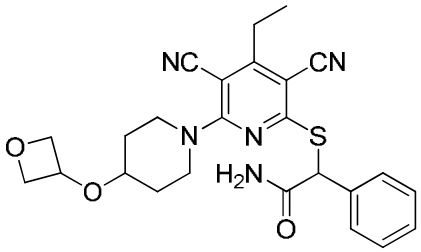
**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (800 mg, 3,50 mmol) y piridin-4-ol (367 mg, 3,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió $K_2CO_3$ (1453 mg, 10,51 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC y se agitó durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 4-(oxetan-3-iloxi) piridina en bruto, que se combinó

con un lote de material, que se preparó de una manera similar y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 2/1) para dar 4-(oxetan-3-iloxi)-piridina. A una solución de 4-(oxetan-3-iloxi)piridina (600 mg, 3,97 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió óxido de platino (IV) (270 mg, 1,191 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC en una atmósfera de hidrógeno (4 atm) y se agitó durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-(oxetan-3-iloxi)piperidina en bruto (600 mg) en forma de una goma de color negro, que se usó sin purificación adicional. A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 863 mg, 3,82 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió TEA (2,66 ml, 19,08 mmol), seguido de una solución de la 4-(oxetan-3-iloxi)piperidina en bruto (600 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y la fase orgánica se separó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (diclorometano) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (700 mg, 2,018 mmol) en forma de un sólido de color pardo. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4,79-4,82 (m, 2H), 4,67-4,71 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,35-1,39 (m, 3H).

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



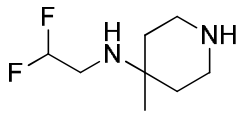

A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (346 mg, 0,998 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (137 mg, 1,197 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas. Después, se añadieron trietilamina (0,486 ml, 3,48 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 266 mg, 1,161 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 100:1). Las fracciones deseadas se concentraron y después el sólido resultante se recristalizó en acetonitrilo (15 ml) para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (100 mg, 0,209 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 478,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz,

DMSO-$d_6$): δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,69-4,73 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 1,87-1,89 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,19-1,23 (m, 3H).

**Ejemplo 232**

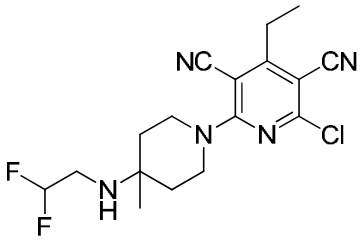
**2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: N-(2,2-Difluoroetil)-4-metilpiperidin-4-amina**



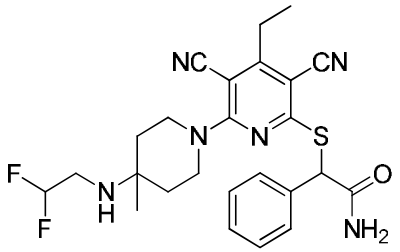
A una solución de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 1,611 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,844 ml, 4,83 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (414 mg, 1,933 mmol) con agitación durante 20 minutos, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. Después, la reacción se calentó a 50 ºC durante 18 horas. La reacción se concentró y al residuo se añadió acetato de etilo, seguido de lavado con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en gradiente, eluyendo con acetato de etilo - hexano (10-100 %) para proporcionar 4-((2,2-difluoroetil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (184 mg, rendimiento de 36 %). CLEM m/z = 313,3 $[M+H]^+$. A una solución del 4-((2,2-difluoroetil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (184 mg, 0,589 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Pd/C (17 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de 0,21 MPa (30 psi) de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar N-(2,2-difluoroetil)-4-metilpiperidin-4-amina (80 mg, rendimiento de 28 %). CLEM m/z = 179,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-Cloro-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 95 mg, 0,421 mmol), N-(2,2-difluoroetil)-4-metilpiperidin-4-amina (75 mg, 0,421 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,147 ml, 0,842 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml) y se calentaron a 55 ºC con agitación durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con agua. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico para dar 2-cloro-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (150 mg, rendimiento de 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z = 368,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida**

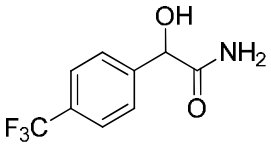



Una solución de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el Ejemplo 62, etapa 5, 0,111 g, 0,530 mmol) en etanol (8 ml) se calentó a 70 ºC y se añadió en porciones $NaBH_4$ (0,022 g, 0,571 mmol). Después de 10 minutos, la solución se añadió en porciones a una solución a 70 ºC de 2-cloro-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (0,150 g, 0,408 mmol) en etanol (8 ml). Después de 10 minutos más, el disolvente se evaporó y el sólido se repartió entre acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en gradiente, usando 10-80 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (25 mg, rendimiento de 12 %). CLEM m/z = 499,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 8,00 Hz, 3 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H), 1,66 (d, J = 12,93 Hz, 2 H), 1,91 - 1,98 (m, 1 H), 2,75 (c, J = 7,35 Hz, 2 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 2 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 5,96 (tt, J = 60,00, 4,00 Hz, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H).

## Ejemplo 233

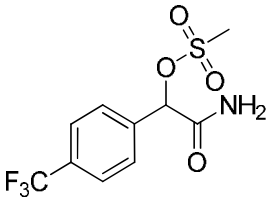
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida**



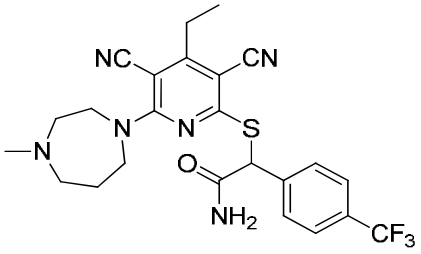
A una solución de CDI (324 mg, 1,999 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 20 ºC se añadió gota a gota una solución de ácido 2-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acético (220 mg, 0,999 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 1 hora, momento en el que la mezcla se añadió al hidróxido de amonio (2,6 ml, 20,03 mmol) mientras se agitaba a 20 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después de agitar durante una noche a 20 ºC. La mezcla de reacción se concentró y el material resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (87 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 220 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilo**



A una solución de 2-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (82 mg, 0,374 mmol), DIEA (0,078 ml, 0,449 mmol) y DMAP (5 mg, 0,041 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,035 ml, 0,449 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante el fin de semana. Se añadieron 0,5 equiv. adicionales de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción y esta se dejó en agitación durante 24 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x), salmuera saturada (1x) y después agua. Después, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (Biotage Isolera, columna SNAP ULTRA de 10 g, 0-10 % de DCM/MeOH) para obtener metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilo (68 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 298 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida**

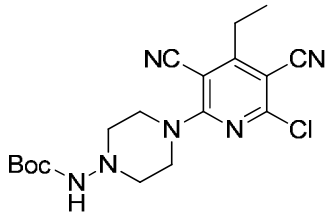


A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 69, Etapa 1, 68 mg, 0,226 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil) fenil)etilo (49 mg, 0,165 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (0,063 ml, 0,451 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (20 horas). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (44 mg, 0,088 mmol) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 503,5 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,76 (c, J=8,36 Hz, 4H), 7,50 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,76-3,96 (m, 4H), 2,77 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 4,31 Hz, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,82-2,00 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 234

## 2-((6-(4-Aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético

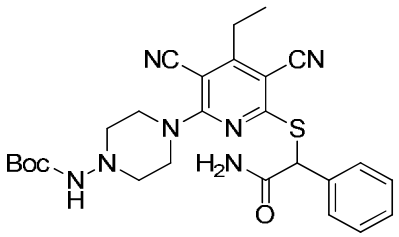
**Etapa 1: (4-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,246 g, 9,94 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió TEA (4,16 ml, 29,8 mmol), seguido de una solución de piperazin-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (2 g, 9,94 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 ºC. La mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con diclorometano) para dar (4-

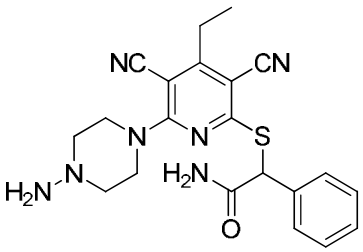
(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)carbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 6,40 mmol, rendimiento de 64 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 413,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin- 2-il)piperazin-1-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,279 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (219 mg, 1,919 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 275 mg, 1,200 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 100:1) para dar (4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)-tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 544,1 $[M+Na]^+$.

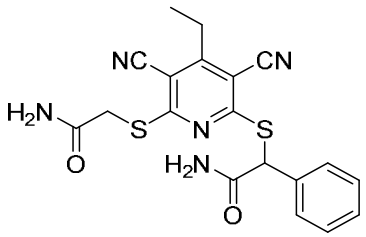
**Etapa 3: 2-((6-(4-Aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido trifluoroacético**



A una mezcla de TFA (3 ml, 38,9 mmol) y diclorometano (15 ml) se añadió (4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,575 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con acetato de etilo (5 ml) para dar 2-((6-(4-aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (110 mg, 0,205 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 422,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,45 (s a, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 3,98 (s a, 4H), 3,01 (s a, 4H), 2,76-2,81 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H).

**Ejemplo 235:**

**2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

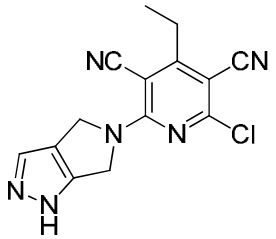


Una mezcla de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 52, etapa 1, 260 mg, 0,73 mmol) y tioacetato potásico (100 mg, 0,87 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 20 ºC durante 0,5 horas. Después, se añadieron 2-cloroacetamida (273 mg, 2,91 mmol) y trietilamina (0,406 ml, 2,91 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13,5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (133 mg, rendimiento de 44 %). CLEM m/z = 412,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,80 (m, 2H), 7,70 – 7,35 (m, 7H), 5,84 (s, 1H), 4,22 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,83 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 236:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

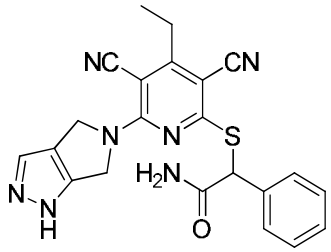
**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 600 mg, 2,65 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol, 2 hidrocloruro (531 mg, 2,92 mmol), seguido de trietilamina (1,108 ml, 7,95 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (30 ml), se filtró y se secó para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, rendimiento de 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 299,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

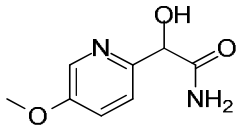


A una solución agitada de 2-cloro-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,653 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (377 mg, 3,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después, se añadió carbonato potásico (457 mg, 3,31 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 582 mg, 2,479 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con DCM/MeOH) para proporcionar 240 mg de un sólido de color pardo. El sólido se purificó adicionalmente por HPLC prep. Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (30 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 430,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,83 (s a, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 7,65 (s a, 1 H), 7,60-7,49 (m, 2 H), 7,47-7,14 (m, 4 H), 5,71 (s, 1 H), 5,14-4,72 (m, 4 H), 2,87-2,72 (m, 2 H), 1,30-1,16 (m, 3 H).

## Ejemplo 237

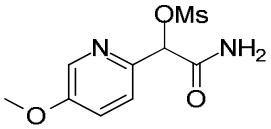
## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(5-metoxipiridin-2-il) acetamida**



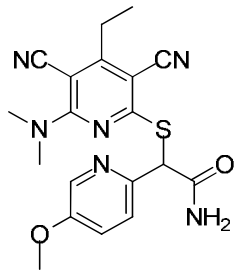
A una solución de 5-metoxipicolinaldehído (1,0 g, 7,29 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,095 ml, 8,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-2-il) acetamida (1,09 g, 5,98 mmol, rendimiento de 82 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM m/z = 183,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-2-il) acetamida (1,09 g, 5,98 mmol) y TEA (1,668 ml, 11,97 mmol) en THF (35 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,559 ml, 7,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron. El residuo se trituró con DCM para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (533 mg, 2,048 mmol, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 261,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida**

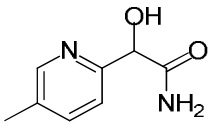


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 mg, 0,442 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de dimetilamina (2 M en THF, 0,243 ml, 0,487 mmol) en DMF (1,5 ml) y después TEA (0,154 ml, 1,106 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se añadió tioacetato potásico (65,7 mg, 0,575 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 3 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetilo (127 mg, 0,487 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (20-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida (86 mg, 0,217 mmol, rendimiento de 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 397,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,76 (c, J=7,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 5,66 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1 H).

## Ejemplo 238

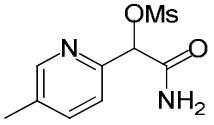
## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida**



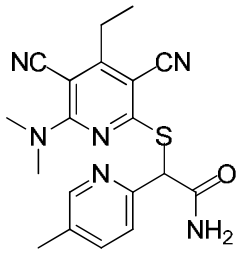

A una solución de 5-metilpicolinaldehído (1,00 g, 8,26 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,446 ml, 11,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con ácido sulfúrico concentrado (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con sílice, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-hidroxi-2-(5-metilpiridin-2-il) acetamida (1,04 g, 6,26 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. CLEM m/z = 167,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-hidroxi-2-(5-metilpiridin-2-il) acetamida (1,04 g, 6,26 mmol) y TEA (1,745 ml, 12,52 mmol) en THF (25 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,585 ml, 7,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo (1,49 g, 6,10 mmol, rendimiento de 97 %) en forma de un sólido ceroso de color naranja. CLEM m/z = 245,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida**

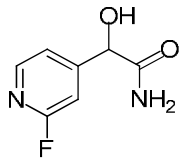


A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 mg, 0,442 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota la solución de dimetilamina (2 M en THF, 0,243 ml, 0,487 mmol) en DMF (1,5 ml) y TEA (0,154 ml, 1,106 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se añadió después tioacetato potásico (65,7 mg, 0,575 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 3 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxoetilo (119 mg, 0,487 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC FI (20-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se trituró con metanol para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida (68 mg, 0,179 mmol, rendimiento de 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 381,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,76 (c, J=7,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 6 H), 5,67 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,35 - 8,40 (m, 1 H).

## Ejemplo 239

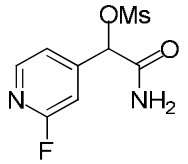
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(2-Fluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida**



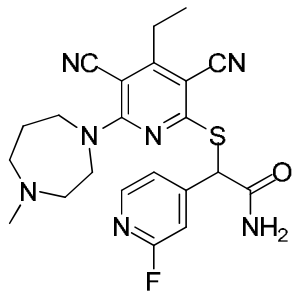
A una solución de 2-fluoroisonicotinaldehído (1,0 g, 7,99 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,200 ml, 9,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo claro, que se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con sílice, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-(2-fluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida (829 mg, 4,87 mmol, rendimiento de 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 171,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(2-fluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-(2-fluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida (829 mg, 4,87 mmol) y TEA (1,358 ml, 9,74 mmol) en THF (25 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,456 ml, 5,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró con sílice y se purificó mediante columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2-fluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo (925 mg, 3,73 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 249,0 $[M+H]^+$.

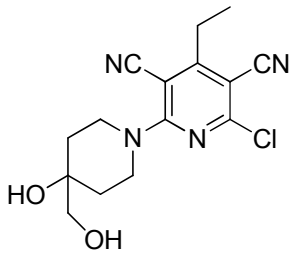
**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 mg, 0,442 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió gota a gota la solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,062 ml, 0,487 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron tioacetato potásico (65,7 mg, 0,575 mmol) y TEA (0,185 ml, 1,327 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 3 horas más. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(2-fluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo (121 mg, 0,487 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 12 g) usando 10-20 % de MeOH/DCM como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron y se purificaron mediante una segunda columna de sílice (12 g, 20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida (50 mg, 0,110 mmol, rendimiento de 25 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 454,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,88 (s a, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,31 - 2,49 (m, 3 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,71 - 3,96 (m, 4 H), 5,66 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

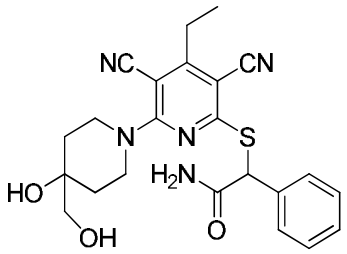
## Ejemplo 240:
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




Se disolvieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,13 g, 5,00 mmol), 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (0,656 g, 5,00 mmol) y trietilamina (2,090 ml, 15,00 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó mediante una columna para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1,2 g, 3,74 mmol, rendimiento de 75 %). CLEM m/z = 321 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

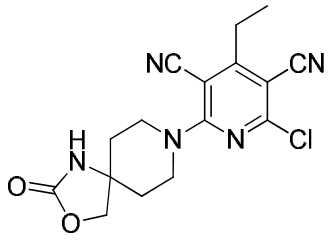


Se disolvieron 2-cloro-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (640 mg, 1,995 mmol) y tioacetato potásico (456 mg, 3,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron carbonato potásico (551 mg, 3,99 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 915 mg, 3,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (110 mg, 0,244 mmol, rendimiento de 12 %). CLEM m/z = 452 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38-7,33 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,41-4,37 (m, 2H), 3,44 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 (tt, J = 12,9, 6,5 Hz, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 241

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

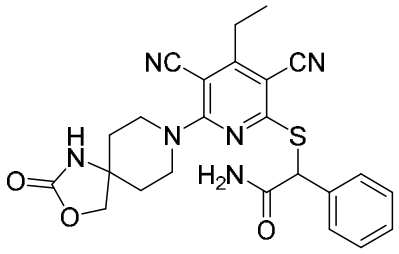
**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 250 mg, 1,106 mmol), 3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (173 mg, 1,106 mmol) y trietilamina (112 mg, 1,106 mmol) a diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC

durante 3 horas y después los volátiles se evaporaron al vacío. Se añadieron DCM (50 ml) y agua (20 ml) al residuo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-cloro-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (100 mg, 0,289 mmol, rendimiento de 26 %). CLEM m/z = 345,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

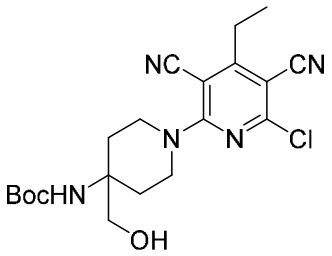


Se añadieron 2-cloro-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (120 mg, 0,347 mmol) y etanotioato potásico (79 mg, 0,694 mmol) a N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 159 mg, 0,694 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas. El disolvente se evaporó al vacío. Después, se añadieron DCM (20 ml) y agua (10 ml) al residuo y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (70 mg, 0,147 mmol, rendimiento de 42 %). CLEM m/z = 477,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 242

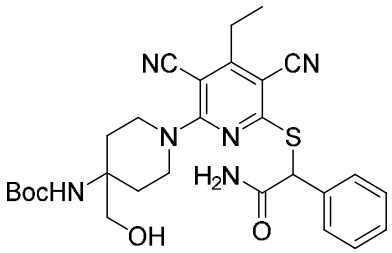
## 2-((6-(4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-(hidroximetil) piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



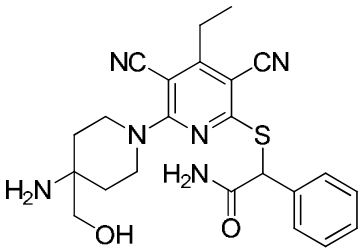

Se añadieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 400 mg, 1,769 mmol), (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (408 mg, 1,769 mmol) y trietilamina (179 mg, 1,769 mmol) a diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 5 horas. Después, se añadieron DCM (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 0,834 mmol, rendimiento de 47 %). CLEM m/z = 442,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) -4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




Se añadieron (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,714 mmol) y etanotioato potásico (163 mg, 1,429 mmol) a N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas, después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 328 mg, 1,429 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas. El disolvente se evaporó al vacío. Después, se añadieron DCM (50 ml) y agua (20 ml) al residuo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,272 mmol, rendimiento de 38 %). CLEM m/z = 550,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-(4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético**

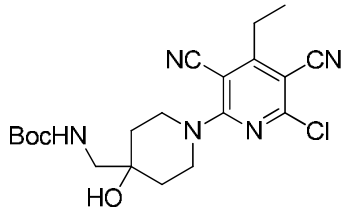


Se añadió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,272 mmol) a diclorometano (20 ml) y se añadió una solución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (31,1 mg, 0,272 mmol) en 5 ml de diclorometano a 0 ºC. La mezcla se agitó durante una noche y después el disolvente se retiró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((6-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético (38 mg, 0,067 mmol, rendimiento de 25 %). CLEM m/z = 451,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,06 (s a, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 4H), 5,60 (s a, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,21 – 3,99 (m, 2H), 3,92 – 3,68 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,86 – 1,59 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 243

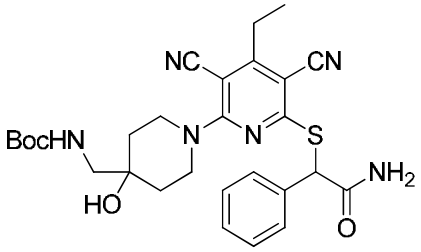
## 2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: ((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il) metil)carbamato de *terc*-butilo**



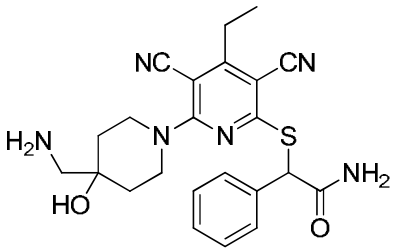
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,42 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron ((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,019 g, 4,42 mmol) y trietilamina (0,448 g, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró y se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml) al residuo. La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 1:2) para dar el producto ((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 2,62 mmol, rendimiento de 59 %). CLEM m/z = 441,8 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: ((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de ((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 4,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se añadió etanotioato potásico (1,088 g, 9,53 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h, después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 2,184 g, 9,53 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró y se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml) al residuo. La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 5:1) para dar ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (2 g, 3,63 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 550,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: 2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético**

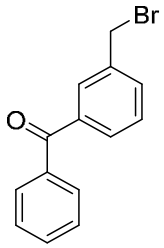



A una solución de ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 1,816 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,621 g, 5,45 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para dar sal de ácido trifluoroacético de 2-((6-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (200 mg, 0,444 mmol, rendimiento de 24 %) en forma de un sólido. CLEM m/z = 450,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,86 (s a, 3H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39-7,33 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,93-2,71 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 4H), 1,21 (t, 3H).

**Ejemplo 244:**

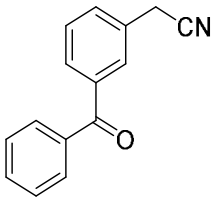
**2-(3-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida**

**Etapa 1: (3-(Bromometil)fenil)(fenil)metanona**



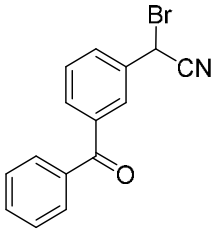

Una solución de fenil(m-tolil)metanona (2,0 g, 10 mmol), 1-bromopirrolidina-2,5-diona (2,0 g, 11 mmol) y (E)-2,2'-(diazene-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (0,167 g, 1,02 mmol) en $CCl_4$ (60 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano, 1:20, para dar (3-(bromometil)fenil)(fenil)metanona (1,85 g, 6,73 mmol, rendimiento de 66 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 274,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(3-Benzoilfenil)acetonitrilo**




A una solución de (3-(bromometil)fenil)(fenil)metanona (2,74 g, 9,96 mmol) en acetonitrilo (40,0 ml) se añadió carbonato potásico (3,44 g, 24,9 mmol). Se añadió gota a gota trimetilsilanocarbonitrilo (3,95 g, 39,8 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. Después, la mezcla se agitó durante una noche a 80 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 ml de agua, después se extrajo con 3 x 40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico (ac.) y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexanos, 1:5, para dar 2-(3-benzoilfenil)acetonitrilo (800 mg, 3,62 mmol, rendimiento de 36 %). CLEM m/z = 222,1 $[M+H]^+$.

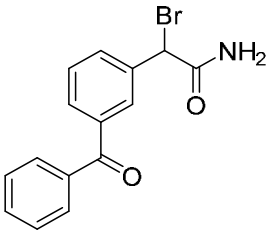
**Etapa 3: 2-(3-Benzoilfenil)-2-bromoacetonitrilo**




A una solución de 2-(3-benzoilfenil)acetonitrilo (800 mg, 3,62 mmol) en tetracloruro de carbono (30

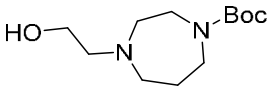
ml) se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (772 mg, 4,34 mmol), seguido de la adición de (E)-2,2'-(diazeno-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (297 mg, 1,81 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad. El material en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice para proporcionar 2-(3-benzoilfenil)-2-bromoacetonitrilo (440 mg, 1,47 mmol, rendimiento de 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 300,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-(3-Benzoilfenil)-2-bromoacetamida**



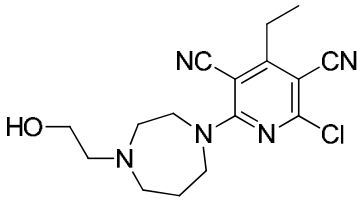

A una solución de 2-(3-benzoilfenil)-2-bromoacetonitrilo (440 mg, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y agua (6 ml) se añadió cloruro de paladio (II) (26 mg, 0,15 mmol), seguido de la adición de acetamida (260 mg, 4,40 mmol). Después, la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano, 1:2, para dar 2-(3-benzoilfenil)-2-bromoacetamida (352 mg, 1,11 mmol, rendimiento de 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 318,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 4-(2-Hidroxietil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



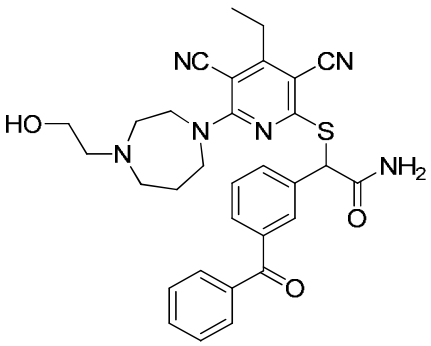
A una solución de 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,99 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió 2-bromoetanol (0,936 g, 7,49 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 80 ºC. El disolvente y se retiró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. La mezcla resultante se lavó con 2 x 30 ml de acetato de etilo para proporcionar 4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 3,68 mmol) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 245,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




A una solución de 4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,64 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente y ácido trifluoroacético se retiraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 376 mg, 1,66 mmol) y trietilamina (337 mg, 3,33 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió el aceite de color amarillo anterior. Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de 60 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (400 mg, 1,20 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 334,1 $[M+H]^+$.

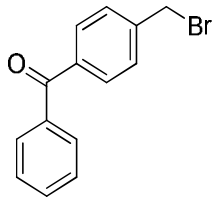
**Etapa 7: 2-(3-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida**



A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 0,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió etanotioato potásico (75 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 2-(3-benzoilfenil)-2-bromoacetamida (191 mg, 0,599 mmol) y trietilamina (152 mg, 1,50 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico (ac.) y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-(3-benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida (40 mg, 0,07 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 568,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (dt, J = 15,4, 7,7 Hz, 3H), 5,66 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 15,9, 10,1 Hz, 4H), 3,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

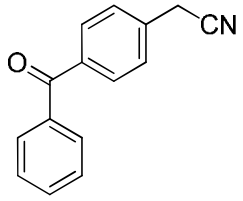
## Ejemplo 245:
## 2-(4-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida

**Etapa 1: (4-(Bromometil)fenil)(fenil)metanona**



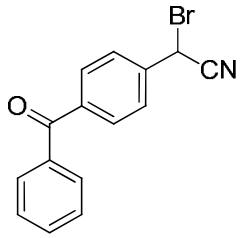

Una solución de fenil(p-tolil)metanona (5,0 g, 25,5 mmol), 1-bromopirrolidina-2,5-diona (4,99 g, 28,0 mmol) y (E)-2,2'-(diazene-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (0,209 g, 1,27 mmol) en $CCl_4$ (80,0 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 50) ml, se secó y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano, 1:20, para dar (4-(bromometil)fenil)(fenil)metanona (4,5 g, 16 mmol, rendimiento de 64 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 275,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(4-Benzoilfenil)acetonitrilo**



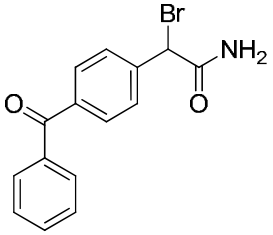

A una solución de (4-(bromometil)fenil)(fenil)metanona (2,74 g, 9,96 mmol) en acetonitrilo (40,0 ml) se añadió carbonato potásico (3,44 g, 24,9 mmol). Se añadió gota a gota trimetilsilanocarbonitrilo (3,95 g, 39,8 mmol) a la mezcla de reacción a 0 ºC. La mezcla se agitó durante una noche a 80 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano (1:5) para dar 2-(4-benzoilfenil)acetonitrilo (820 mg, 3,71 mmol, rendimiento de 37 %). CLEM m/z = 222,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-(4-Benzoilfenil)-2-bromoacetonitrilo**



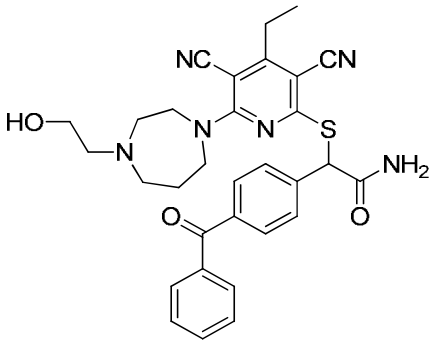

A una solución de 2-(4-benzoilfenil)acetonitrilo (820 mg, 3,71 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (792 mg, 4,45 mmol) y AIBN (304 mg, 1,85 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar 2-(4-benzoilfenil)-2-bromoacetonitrilo (380 mg, 1,27 mmol, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 300,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-(4-Benzoilfenil)-2-bromoacetamida**



Una solución de 2-(4-benzoilfenil)-2-bromoacetonitrilo (380 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y agua (6 ml) se añadió cloruro de paladio (II) (22 mg, 0,13 mmol), seguido de la adición de acetamida (224 mg, 3,80 mmol). La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano (1:2) para dar 2-(4-benzoilfenil)-2-bromoacetamida (300 mg, 0,94 mmol, rendimiento de 74 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 318,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-(4-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida**

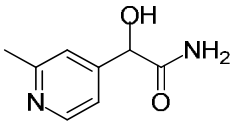



A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 244, etapa 6, 200 mg, 0,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió etanotioato potásico (75 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron 2-(4-benzoilfenil)-2-bromoacetamida (191 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (152 mg, 1,50 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-(4-benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida (70 mg, 0,12 mmol, rendimiento de 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 568,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (m, J = 15,5, 7,8 Hz, 4H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,09 (s a, 4H), 3,94 – 3,90 (m, 2H), 3,60 (s a, 6H), 2,97 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s a, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 246

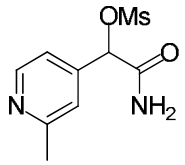
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida**



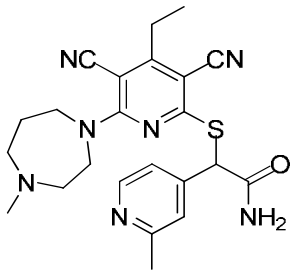
A una solución de 2-metilisonicotinaldehído (1,0 g, 8,26 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,239 ml, 9,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo claro, que se trató con $H_2SO_4$ conc. (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla se concentró con sílice, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g) usando 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-hidroxi-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida (487 mg, 2,93 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 167,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-hidroxi-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida (487 mg, 2,93 mmol) y TEA (0,817 ml, 5,86 mmol) en THF (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,274 ml, 3,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró con sílice y se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, usando 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoetilo (520 mg, 2,129 mmol, rendimiento de 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 245,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida**

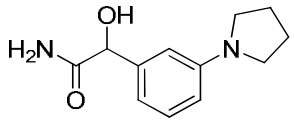


La mezcla de reacción de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 99 mg, 0,328 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoetilo (80 mg, 0,328 mmol) y TEA (0,091 ml, 0,655 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 24 g) usando 15-20 % de MeOH/DCM como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron y se purificaron mediante una segunda columna de sílice (columna de 12 g) usando 20 % de MeOH/DCM para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida (60 mg, 0,133 mmol, rendimiento de 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 450,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,92 (s a, 2 H), 2,21 - 2,33 (m, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,71 - 2,61 (m, 4H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,75 - 4,01 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

## Ejemplo 247

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida

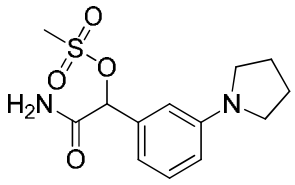
**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida**



A una solución de 3-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (351 mg, 2,003 mmol) en diclorometano (10 ml) a 20 ºC se añadió el cianuro de trimetilsililo (0,349 ml, 2,60 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a la misma temperatura. Después de agitar durante una noche a 20 ºC, la CLEM indicó que se había generado un poco de producto deseado. Se añadió una cantidad catalítica de yoduro de cinc (32,0 mg, 0,100 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 24 horas más. Después, la mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. Después, el aceite de color pardo resultante se trató con ácido sulfúrico concentrado

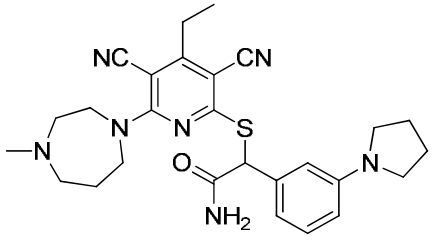
(1,1 ml, 20,64 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el que la CLEM indicó que no quedaba ningún intermedio y estaba presente el producto deseado. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el pH se ajustó a ~9 con $NH_4OH$. Después, la mezcla se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-hidroxi-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida (81 mg) CLEM m/z = 221,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)etilo**



A una solución de 2-hidroxi-2-(3-(pirrolidin-1-il) fenil) acetamida (79 mg, 0,359 mmol), DIEA (0,078 ml, 0,448 mmol) y DMAP (4 mg, 0,033 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,035 ml, 0,448 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x), salmuera saturada (1 x, y después agua. Después, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)etilo (39 mg) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 299,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida**



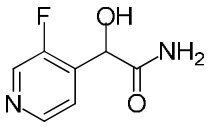
A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 68 mg, 0,226 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilo (49 mg, 0,165 mmol) en N, N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió $Et_3N$ (0,063 ml, 0,451 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-((3,5-diciano-4-

etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida (7 mg). CLEM m/z = 504,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (t, J=7,86 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 1,77, 8,36 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,95 (t, J=4,31 Hz, 2H), 3,90 (t, J=6,08 Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 4H), 2,77 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,64-2,70 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,91-1,98 (m, 6H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Dos protones no observados.

## Ejemplo 248

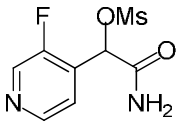
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida**



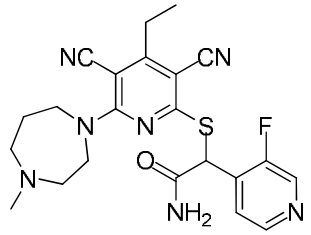
A una solución de 3-fluoroisonicotinaldehído (1,0 g, 7,99 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,200 ml, 9,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo claro, que se trató con $H_2SO_4$ concentrado (5 ml, 94 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. El sólido se filtró para proporcionar 2-(3-fluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida (748 mg, 4,40 mmol, rendimiento de 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 171,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(3-fluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida (745 mg, 4,38 mmol) y TEA (1,221 ml, 8,76 mmol) en THF (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,409 ml, 5,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró con sílice y se purificó mediante columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(3-fluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo (970 mg, 3,91 mmol, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM m/z = 249,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida**

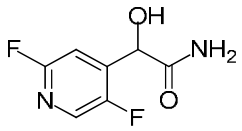


La mezcla de reacción de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 109 mg, 0,363 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(3-fluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo (75 mg, 0,302 mmol) y TEA (0,084 ml, 0,604 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 12 g, usando 10-20 % de MeOH/DCM como eluyente). Las fracciones resultantes se concentraron y se purificaron mediante una segunda columna de sílice (columna de 12 g, 20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida (79 mg, 0,174 mmol, rendimiento de 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 454,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,91 (s a, 2 H), 2,23 - 2,31 (m, 3 H), 2,34 - 2,49 (m, 2 H), 2,55 - 2,73 (m, 2 H), 2,79 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,68 - 3,98 (m, 4 H), 5,84 (s, 1 H), 7,57 (dd, J = 6,3, 5,1 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

## Ejemplo 249

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il)acetamida

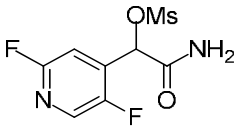
**Etapa 1: 2-(2,5-Difluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida**



A una solución de 2,5-difluoroisonicotinaldehído (1,9 g, 13,28 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,993 ml, 15,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con $H_2SO_4$ concentrado (7 ml, 131 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con Celite®, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g usando 0-15 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-(2,5-difluoropiridin-4-

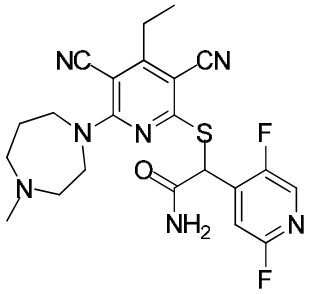
il)-2-hidroxiacetamida (1,41 g, 7,49 mmol, rendimiento de 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 189,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(2,5-difluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo**



A una solución de suspensión de 2-(2,5-difluoropiridin-4-il)-2-hidroxiacetamida (1,41 g, 7,49 mmol) y TEA (2,089 ml, 14,99 mmol) en THF (40 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,701 ml, 8,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2,5-difluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo (1,88 g, 7,06 mmol, rendimiento de 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 267,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il)acetamida**



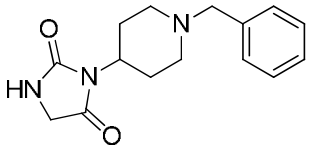
La mezcla de reacción de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 109 mg, 0,361 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(2,5-difluoropiridin-4-il)-2-oxoetilo (80 mg, 0,301 mmol) y TEA (0,084 ml, 0,601 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 12 g, usando 10-20 % de MeOH/DCM como eluyente). Las fracciones resultantes se concentraron y se purificaron mediante una segunda columna de sílice (12 g, usando 20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il) acetamida (44 mg, 0,093 mmol, rendimiento de 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 472,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, Piridina-$d_5$) δ ppm 9,33 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 4,6, 2,8 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,15 (t,

J = 4,4 Hz, 2 H), 3,82 - 3,93 (m, 2 H), 3,00 - 3,18 (m, 2 H), 2,72 - 2,86 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,17 (s a, 2 H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

**Ejemplo 250:**

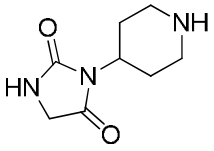
**2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 3-(1-Bencilpiperidin-4-il) imidazolidina-2, 4-diona**



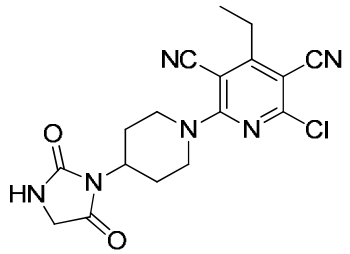
Una solución de 1-bencilpiperidin-4-amina (5 g, 26,3 mmol) en $CHCl_3$ (30 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 2-isocianatoacetato de etilo (2,5 g, 19,36 mmol) en $CHCl_3$ (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se secó para obtener un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se recogió en una solución de EtOH (15 ml) y HCl (10 M, acuosa, 15 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de 3 horas, el EtOH se evaporó y la solución se neutralizó con una solución de NaOH (5 N, 30 ml) y después una solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (malla 100-200, usando 0-70 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron y se secaron para obtener 3-(1-bencilpiperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona (3 g, rendimiento de 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 274,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 3-(Piperidin-4-il) imidazolidina-2,4-diona**



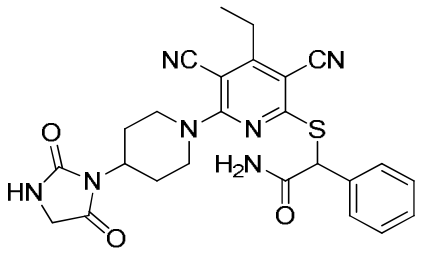
Se añadió Pd al 10 %/C (600 mg, 0,564 mmol) a una solución de 3-(1-bencilpiperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona (2,7 g, 9,60 mmol) en MeOH (200 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con MeOH (300 ml). El filtrado se concentró y se secó para obtener 3-(piperidin-4-il)imidazolidin-2,4-diona (1 g) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 184,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-Cloro-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadió 3-(piperidin-4-il)imidazolidin-2,4-diona (399 mg, 2,095 mmol) a una solución de trietilamina (0,549 ml, 3,14 mmol) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 500 mg, 2,095 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-cloro-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (400 mg, rendimiento de 39 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 371,0 $[M-H]^-$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



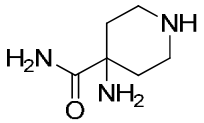
Una solución de 2-cloro-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (400 mg, 0,805 mmol) y tioacetato potásico (184 mg, 1,609 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron carbonato potásico (222 mg, 1,609 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 388 mg, 1,609 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl (1 N, 2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó para producir un sólido gomoso de color negro, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (160 mg,

rendimiento de 40 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 504,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,04 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,56-7,47 (m, 2 H), 7,41-7,24 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 4,69 (d, J = 13,37 Hz, 2 H), 4,24- 4,09 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,20 (t, J = 12,50 Hz, 2 H), 2,76 (c, J = 7,67 Hz, 2 H), 2,37-2,22 (m, 2 H), 1,75 (d, J = 9,21 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 251:

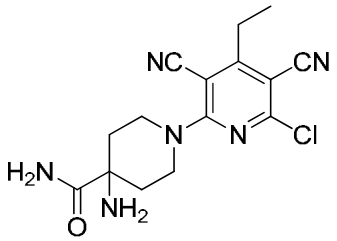
## 4-Amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-carboxamida

**Etapa 1: 4-Aminopiperidin-4-carboxamida**



A una solución agitada de 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxamida (2 g, 8,40 mmol) en metanol (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió paladio sobre carbono (10 %, 2 g, 1,879 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con metanol (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-aminopiperidin-4-carboxamida (1,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 144,2 $[M+H]^+$.

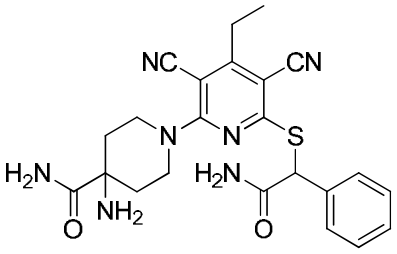
**Etapa 2: 4-Amino-1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,4 g, 6,2 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió trietilamina (1,726 ml, 12,39 mmol) a 0 ºC. Después de 2 minutos, se añadió una solución de 4-aminopiperidin-4-carboxamida (0,887 g, 6,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3-4 % de metanol en

DCM) para proporcionar 4-amino-1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (2,2 g, 4,49 mmol, rendimiento de 73 %) en forma de un sólido de color rosa. CLEM m/z = 333,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 4-Amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida**

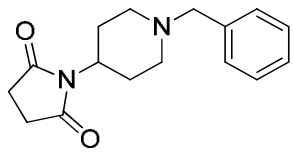


A una solución agitada de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 1,15 g, 4,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron carbonato potásico (1,014 g, 7,34 mmol) y 4-amino-1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (2,186 g, 4,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3-4 % de metanol en DCM) para proporcionar 4-amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (95 mg, rendimiento de 4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 464,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 7,02 Hz, 2 H), 7,43 (s a, 1 H), 7,39-7,28 (m, 4 H), 6,99 (s a, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 4,31 (d, J = 13,37 Hz, 2 H), 3,68-3,55 (m, 2 H), 2,75 (c, J = 7,38 Hz, 2 H), 2,12-1,90 (m, 4 H), 1,49 (d, J = 13,59 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

## Ejemplo 252:

## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

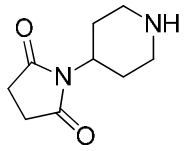
**Etapa 1: 1-(1-Bencilpiperidin-4-il)pirrolidin-2,5-diona**



A una solución de dihidrofuran-2,5-diona (2,5 g, 24,98 mmol) en ácido acético (75 ml) se añadió 1-bencilpiperidin-4-amina (4,75 g, 24,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

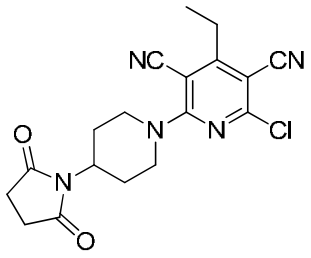
reacción se agitó durante 72 horas a 100 ºC. El ácido acético se retiró por destilación. Después, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 100 % de diclorometano). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar (3,2 g, rendimiento de 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 273,16 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 1-(Piperidin-4-il) pirrolidina-2,5-diona**



A una solución de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona (3,2 g, 10,35 mmol) en metanol (100 ml) se añadió Pd-C (10 %, 1,102 g, 10,35 mmol) y la mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, lavando con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando alúmina neutra (eluyendo con 5 % de MeOH en DCM). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar (2,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 183,2 $[M+H]^+$.

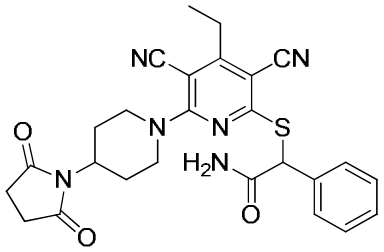
**Etapa 3: 2-Cloro-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 500 mg, 2,095 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,549 ml, 3,94 mmol) a 0 ºC. Después de 2 minutos, se añadió 1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona (441 mg, 2,095 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando

gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 35 % de EtOAc en hexano). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar (700 mg, rendimiento de 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 372,2 $[M+H]^+$.

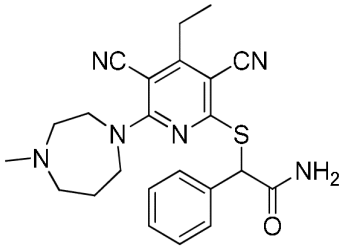
**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una solución de 2-cloro-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,324 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (303 mg, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron carbonato potásico (366 mg, 2,65 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 320 mg, 1,324 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 N, 2 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, 0-5 % de MeOH en DCM como eluyente). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron y se secaron para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (250 mg, rendimiento de 37 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM m/z = 503,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,54-7,49 (m, 2 H), 7,41-7,26 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 4,68 (d, J = 13,37 Hz, 2 H), 4,30-4,20 (m, 1 H), 3,25-3,14 (m, 2 H), 2,76 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 2,61 (s, 4 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 1,70 (d, J = 9,65 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 254

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (isómero 1)

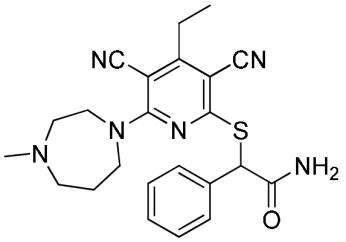


ISÓMERO 1

Se resolvió 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida racémica (síntesis descrita en el ejemplo 56, 302 mg) por HPLC quiral (CI 21 x 250 mm, 5 micrómetros, MeOH como eluyente) para proporcionar el primer enantiómero de elusión (isómero 1) de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (96,3 mg, 95,8 % ee). CLEM m/z = 435,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,52 (d, J = 1,27 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,60 Hz, 3 H), 5,51 (s, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 2,93 (d, J = 7,60 Hz, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 2,59 - 2,72 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,04 - 2,17 (m, 2 H), 1,32 (t, J = 7,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 255**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Isómero 2)**



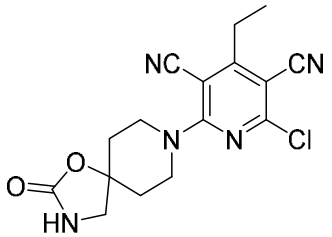
ISÓMERO 2

También se aisló de la resolución anterior (ejemplo 254) el segundo enantiómero de elusión (isómero 2) de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (104,0 mg, 95,8 % ee). CLEM m/z = 435,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,50 - 7,57 (2 H, m), 7,33 - 7,47 (3 H, m), 5,51 (1 H, s), 3,94 - 4,10 (4 H, m), 2,93 (2 H, d, J = 7,60 Hz), 2,86 (2 H, s a), 2,59 - 2,76 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 2,05 - 2,17 (2 H, m), 1,32 (3 H, t, J = 7,60 Hz).

**Ejemplo 256**

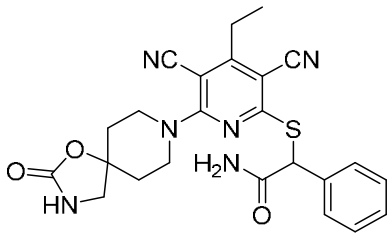
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una mezcla de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,5 g, 6,64 mmol), 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (1,036 g, 6,64 mmol) y trietilamina (0,671 g, 6,64 mmol) se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se evaporó al vacío. Después, se añadieron DCM (50 ml) y agua (30 ml) al residuo y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE = 2:1) para dar 2-cloro-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (800 mg, 2,314 mmol, rendimiento de 35 %). CLEM m/z = 368,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



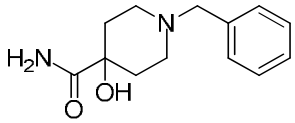
Se añadieron 2-cloro-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (300 mg, 0,868 mmol) y etanotioato potásico (198 mg, 1,735 mmol) a N,N-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 398 mg, 1,735 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas. El disolvente se evaporó al vacío. Después, se añadieron DCM (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (100 mg, 0,210 mmol, rendimiento de 24 %). CLEM m/z = 477,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz,

DMSO-$d_6$): δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 4H), 1,23 (t, 3H).

**Ejemplo 258:**

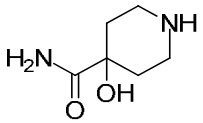
**1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxamida**

**Etapa 1: 1-Bencil-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida**



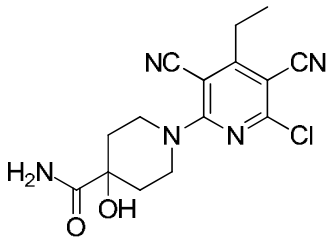
A una solución agitada de 1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-carbonitrilo (1 g, 3,56 mmol) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió $H_2SO_4$ (3 ml, 56,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió hidróxido de amonio (28 %, 7 ml, 50,3 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (750 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 235,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-Hidroxipiperidin-4-carboxamida**



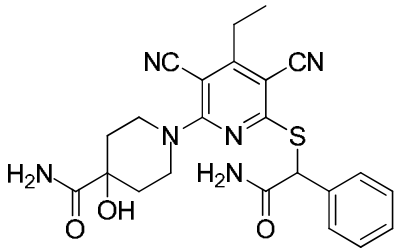
A una solución agitada de 1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (740 mg, 3,14 mmol) en metanol (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió paladio sobre carbono (10 %, 740 mg, 0,695 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, aclarando con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (350 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,11 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 2,78 - 2,63 (m, 4 H), 1,76 (td, J = 12,39, 5,26 Hz, 2 H), 1,31 (d, J = 11,62 Hz, 2 H).

**Etapa 3: 1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida**




A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 550 mg, 2,433 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 ºC se añadió trietilamina (0,678 ml, 4,87 mmol). Después de 2 minutos, se añadió 4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (351 mg, 2,433 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3-4 % de metanol en DCM) para proporcionar 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (800 mg, rendimiento de 97 %) en forma de un sólido de color rosa. CLEM m/z = 334,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida**



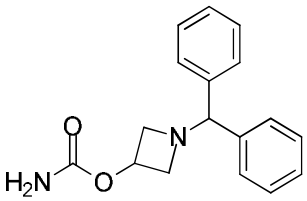

A una solución agitada de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (400 mg, 1,174 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió tioacetato potásico (268 mg, 2,349 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron carbonato potásico (325 mg, 2,349 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 272 mg, 1,174 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3-4 % de metanol en DCM) para proporcionar 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-

feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida (260 mg, rendimiento de 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 465,5 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,55-7,47 (m, 2 H), 7,42-7,26 (m, 5 H), 7,15 (s a, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,44 (d, J = 9,87 Hz, 2 H), 3,50-3,36 (m, 2 H), 2,76 (c, J = 7,45 Hz, 2 H), 2,05-1,91 (m, 2 H), 1,62 (d, J = 13,81 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 259:

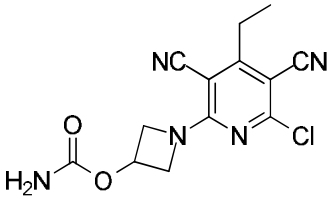
## Carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo

**Etapa 1: Carbamato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo**



A una solución agitada de 1-benzhidrilazetidin-3-ol (2 g, 8,36 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se añadió isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (1,25 ml, 8,36 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (50 ml) y se añadieron agua (4 ml) y formiato sódico (0,568 g, 8,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (70 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (20 ml) para proporcionar carbamato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo (900 mg, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 283,1 $[M+H]^+$.

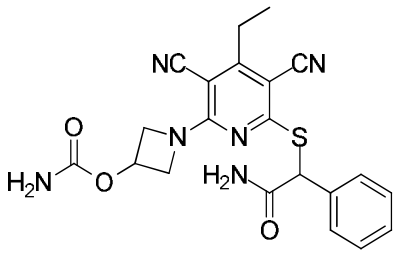
**Etapa 2: Carbamato de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo**



A una solución agitada de carbamato de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo (900 mg, 2,82 mmol) en metanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió Pd/C (10 %, 600 mg, 0,564 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en

una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, lavando con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con HCl (2 N, 20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar hidrocloruro de carbamato de azetidin-3-ilo (400 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en bruto en la siguiente etapa. A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 500 mg, 2,095 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidrocloruro de carbamato de azetidin-3-ilo (320 mg, 2,095 mmol), agua (10 ml) y bicarbonato sódico (176 mg, 2,095 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron para proporcionar carbamato de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (430 mg). CLEM m/z = 303,9 $[M-H]^-$.

**Etapa 3: Carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo**



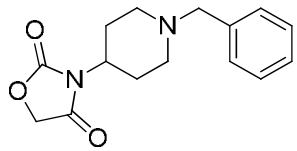

A una solución agitada de carbamato de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (420 mg, 1,038 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió tioacetato potásico (237 mg, 2,076 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadieron carbonato potásico (215 mg, 1,557 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 308 mg, 1,246 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 100 % de EtOAc) para proporcionar un sólido de color pardo, que se disolvió en 10 % de MeOH en DCM (50 ml). Se añadió carbón vegetal (500 mg) y la mezcla se calentó a 50 ºC durante 5 minutos, después se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con 10 % de MeOH en DCM (25 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar

carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (217 mg, rendimiento de 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 437,5 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1 H), 7,56-7,48 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 6,92-6,71 (m, 2 H), 5,57 (s, 1 H), 5,18-5,10 (m, 1 H), 4,80-4,66 (m, 2 H), 4,29 (d, J = 8,99 Hz, 2 H), 2,70 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 1,18 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

**Ejemplo 260:**

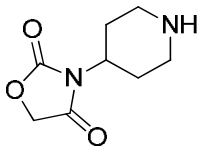
**2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 3-(1-Bencilpiperidin-4-il) oxazolidina-2,4-diona**



A una solución de 2-hidroxiacetato de metilo (1,298 ml, 16,82 mmol) en DMF (40 ml) se añadió 1,1′-carbonildiimidazol (CDI, 2,73 g, 16,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A esto se añadió 1-bencilpiperidin-4-amina (3,44 ml, 16,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Un sólido precipitó, lo que se recogió por filtración y se secó para proporcionar 3-(1-bencilpiperidin-4-il) oxazolidina-2,4-diona (1,8 g, rendimiento de 37 %). CLEM m/z = 275,2 $[M+H]^+$.

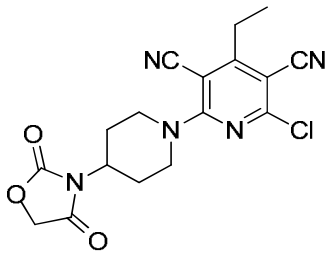
**Etapa 2: 3-(Piperidin-4-il)oxazolidin-2,4-diona**



A una solución de 3-(1-bencilpiperidin-4-il)oxazolidina-2,4-diona (1,8 g, 6,22 mmol) en metanol (60 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 %, 600 mg, 0,854 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno en un agitador Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, lavando con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar la 3-(piperidin-4-il)oxazolidin-2,4-diona

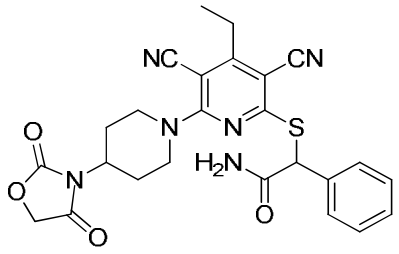
deseada (340 mg, rendimiento de 26 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino. CLEM m/z = 185,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-Cloro-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 400 mg, 1,752 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió trietilamina (0,488 ml, 3,50 mmol) a 0 ºC. Después de 2 minutos, se añadió lentamente 3-(piperidin-4-il)oxazolidin-2,4-diona (323 mg, 1,752 mmol) durante un periodo de 20 minutos a 0 ºC y se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (malla 60-120, eluyendo con 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, rendimiento de 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 374,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



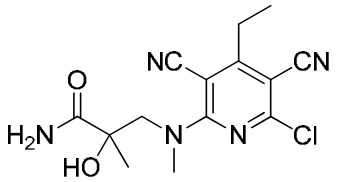
Una solución de 2-cloro-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (180 mg, 0,470 mmol) y tioacetato potásico (107 mg, 0,941 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron carbonato potásico (130 mg, 0,941 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 218 mg, 0,941 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl (1 N, 2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un material en bruto (300 mg) en forma de un sólido gomoso de color negro. El producto en bruto se purificó a través de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 50 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones puras se concentraron al vacío y se secaron para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (30 mg, rendimiento de 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 505,5 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s a, 1 H), 7,52 (d, J = 7,02 Hz, 2 H), 7,44-7,24 (m, 4 H), 5,55 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,68 (d, J = 12,06 Hz, 2 H), 4,26-4,17 (m, 1 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 2,83-2,71 (m, 2 H), 2,21 (d, J = 11,18 Hz, 2 H), 1,87 (d, J = 12,72 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,78 Hz, 3 H).

## Ejemplo 261:

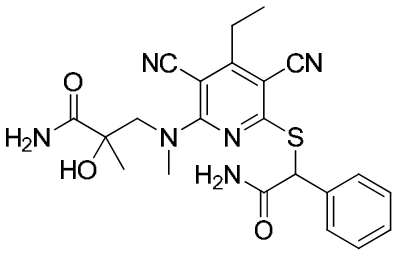
## 3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

**Etapa 1: 3-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida**




Se disolvieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 0,513 g, 2,270 mmol), 2-hidroxi-2-metil-3-(metilamino)propanamida (0,3 g, 2,270 mmol) y trietilamina (0,230 g, 2,270 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna para dar 3-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (280 mg, 0,870 mmol, rendimiento de 38 %). CLEM m/z = 322 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

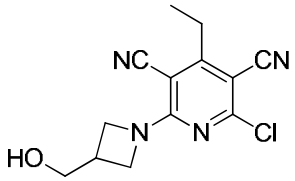


Se disolvieron 3-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (280 mg, 0,870 mmol) y tioacetato potásico (199 mg, 1,740 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadieron carbonato potásico (241 mg, 1,740 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 399 mg, 1,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar 3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (40 mg, 0,088 mmol, rendimiento de 10 %). CLEM m/z = 453,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 4H), 7,43 – 7,29 (m, 4H), 5,90 (s, 0,5H), 5,76 (s, 0,5H), 5,73-5,71 (m, 1H), 4,59 (d, J = 14,3 Hz, 0.5H), 4,44 (d, J = 14,3 Hz, 0.5H), 3,98 (d, J = 14,1 Hz, 0.5H), 3,80 (d, J = 14,2 Hz, 0.5H), 3,46 (s, 3H), 2,77-2,75 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

## Ejemplo 262

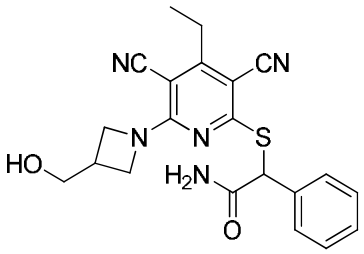
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,42 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadieron azetidin-3-ilmetanol (0,385 g, 4,42 mmol) y TEA (1,233 ml, 8,85 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto en bruto (1 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM m/z = 277,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

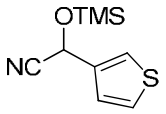


A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 3,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió tioacetato potásico (0,413 g, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después a esta mezcla se añadieron carbonato potásico (0,499 g, 3,61 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,828 g, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (5 x 50 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH para dar 300 mg de un sólido de color blanco. Una porción de este material (100 mg) se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (20 mg). CLEM m/z = 408 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,19 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 4,93 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,50-4,15 (m, 4H), 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 19,9, 12,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 263:

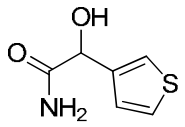
## 2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-iltio)-2-(tiofen-3-il)acetamida

**Etapa 1: 2-(Tiofen-3-il)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo**



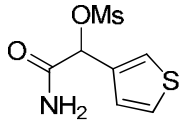
Se disolvieron tiofeno-2-carbaldehído (2,8 g, 25 mmol) y trimetilsilanocarbonitrilo (2,97 g, 30 mmol) en cloroformo (5 ml). La solución se enfrió en un baño de agua fría (10 ºC) y se añadió yoduro de cinc (II) (0,8 g, 2,5 mmol). Después de 8 horas de agitación, la solución se diluyó con $Et_2O$ (100 ml) y se lavó con tiosulfato sódico acuoso (50 ml) y bicarbonato sódico saturado (50 ml). La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-(tiofen-2-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (5 g, 23,66 mmol, rendimiento de 95 %). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 0,25 (s, 9H).

**Etapa 2: 2-Hidroxi-2-(tiofen-3-il)acetamida**



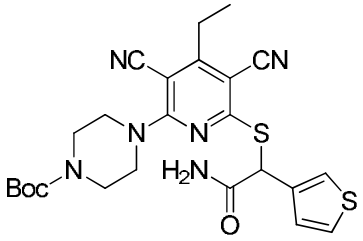
A una solución de 2-(tiofen-3-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (1 g, 4,73 mmol), acetamida (1,174 g, 19,87 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (4 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió cloruro de paladio (II) (0,084 g, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH, fracciones recogidas: DCM/MeOH (15:1-10:1)) para proporcionar 2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)acetamida (600 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,45 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,91 (s, 1H).

**Etapa 3: Metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilo**



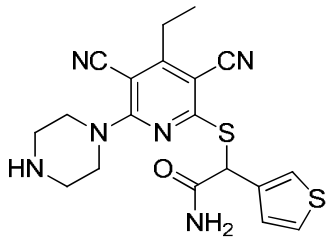
A una solución de 2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)acetamida (520 mg, 3,31 mmol) y trietilamina (502 mg, 4,96 mmol) en diclorometano (10 ml) agitada a 0 ºC se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (417 mg, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH) para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilo (118 mg, 0,50 mmol). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,34 (s, 3H).

**Etapa 4: 4-(6-(2-Amino-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 176, etapa 1, 189 mg, 0,503 mmol) y etanotioato potásico (57,4 mg, 0,503 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) agitada al aire a temperatura ambiente, se añadió gota a gota trietilamina (0,210 ml, 1,509 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilo (118 mg, 0,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente se retiró y el residuo se lavó con agua. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH para proporcionar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol, rendimiento de 58 %). RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Etapa 5: 2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-iltio)-2-(tiofen-3-il)acetamida**

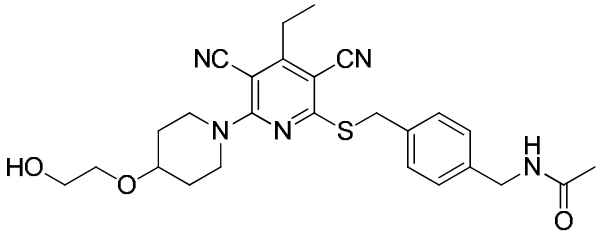



A una solución de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml) agitada a 0 ºC se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 2 ml de MeOH. Una solución saturada de carbonato sódico se añadió para ajustar el pH a 13, después, el MeOH se retiró a presión reducida y la mezcla se extrajo con diclorometano y se concentró. El producto en bruto se purificó con TLC prep. para obtener 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(tiofen-3-il)acetamida (61 mg, 0,15 mmol, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 413,2 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 4H), 2,92 – 2,76 (m, 4H), 2,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 264:

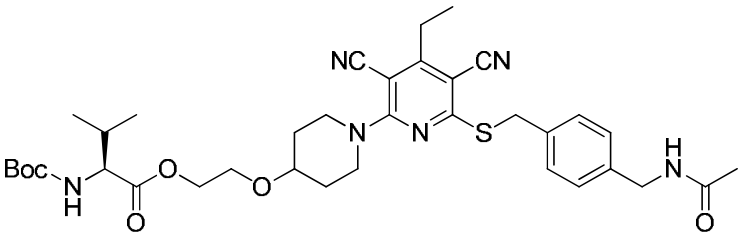
## 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo

**Etapa 1: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 224, etapa 3, 1 g, 2,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió etanotioato potásico (0,512 g, 4,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con $K_2CO_3$ (0,826 g, 5,97 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se trató con N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (0,868 g, 3,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml x 2) y salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH (20:1) para dar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (0,8 g). CLEM m/z = 494,1 $[M+H]^+$.

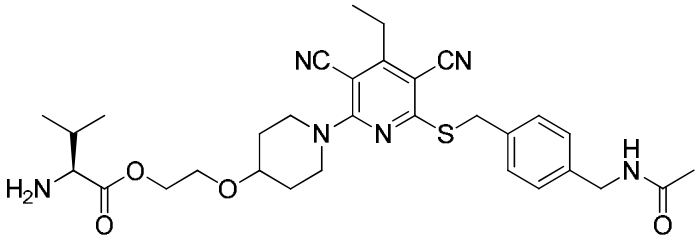
**Etapa 2: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo**



A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol (109 mg, 0,810 mmol), ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (352 mg, 1,621 mmol) y N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (377 mg, 2,431 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (246 mg, 2,431 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (200 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El

residuo se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH (50:1) para dar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (300 mg). CLEM m/z = 715,2 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo**

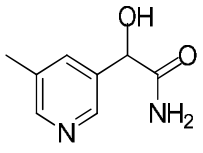


A una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (280 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (922 mg, 8,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (30:1) para dar 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo (120 mg, 0,198 mmol). CLEM m/z = 593,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,36-8,30 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,32 - 4,19 (m, 3H), 4,17-4,04 (m, 3H), 3,71-3,58 (m, 5H), 3,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24-1,76 (m, 8H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,22 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 3H), 0,86 (dd, J = 15,4, 6,8 Hz, 6H).

## Ejemplo 266

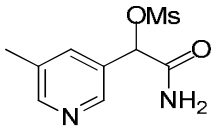
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida**



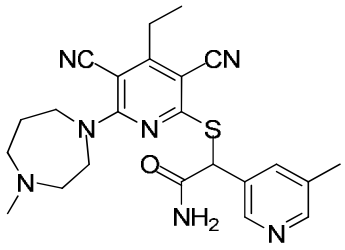
A una solución de 5-metilnicotinaldehído (1,0 g, 8,26 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (1,239 ml, 9,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite de color pardo claro. El material en bruto anterior se trató con $H_2SO_4$ concentrado (6 ml, 113 mmol) durante 4 horas, después la mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 9 usando $NH_4OH$. La mezcla de reacción se concentró con sílice, se purificó mediante una columna de sílice (CombiFlash®, columna de 40 g usando 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-hidroxi-2-(5-metilpiridin-3-il)acetamida (636 mg, 3,83 mmol, rendimiento de 46 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 166,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-3-il)-2-oxoetilo**




A una solución de 2-hidroxi-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida (636 mg, 3,83 mmol) y TEA (1,067 ml, 7,65 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,358 ml, 4,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró con sílice y se purificó mediante columna de sílice (CombiFlash®, columna de 24 g usando 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-3-il)-2-oxoetilo (798 mg, 3,27 mmol, rendimiento de 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 245,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida**



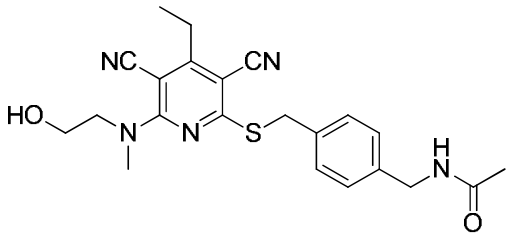

La mezcla de reacción de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 107 mg, 0,354 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(5-metilpiridin-3-il)-2-oxoetilo (72 mg, 0,295 mmol) y TEA (0,082 ml, 0,590 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó con sílice (CombiFlash®, columna de 12 g) usando 10-20 % de MeOH/DCM como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron y se

purificaron por una segunda columna de sílice (columna de 12 g usando 20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida (51 mg, 0,113 mmol, rendimiento de 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 450,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,86-2,00 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,41-2,48 (m, 1 H), 2,52-2,63 (m, 2 H), 2,63-2,72 (m, 1 H), 2,77 (c, J = 7,6 6 Hz, 2 H), 3,80-4,01 (m, 4 H), 5,56 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 267**

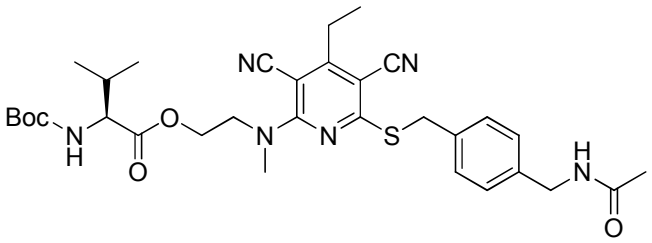
**2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo, Sal de ácido trifluoroacético**

**Etapa 1: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio) metil)bencil)acetamida**



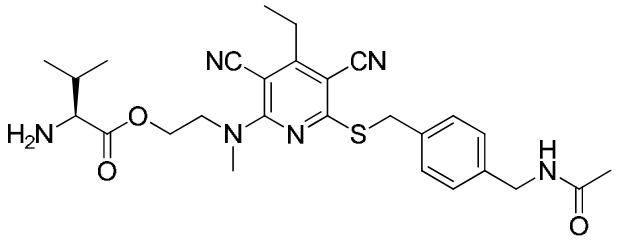
A una solución de 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 147, etapa 1, 264 mg, 0,997 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron etanotioato potásico (171 mg, 1,496 mmol) y después $K_2CO_3$ (414 mg, 2,99 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. Después, se añadieron $K_2CO_3$ (474 mg, 3,43 mmol) y N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (435 mg, 1,258 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 30:1). Las fracciones deseadas se concentraron y después el sólido resultante se recristalizó en metanol para dar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (300 mg, 0,708 mmol, rendimiento de 62 %). CLEM m/z = 424,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil)amino)etilo**



A una solución de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (128 mg, 0,590 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron HOBt (136 mg, 0,885 mmol), TEA (0,25 ml,1,77 mmol) y después hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (170 mg, 0,885 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 0,5 horas. Después, se añadió N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (250 mg, 0,590 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50:1) para dar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (150 mg, 0,241 mmol, rendimiento de 41 %). CLEM m/z = 645,2 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil)amino)etilo, sal de ácido trifluoroacético**

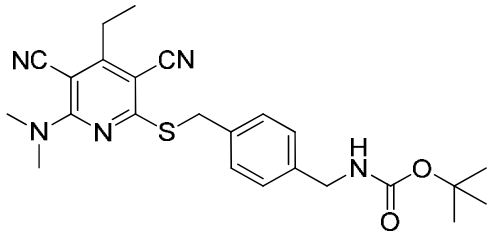


A una mezcla de TFA (1 ml, 12,98 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (100 mg, 0,161 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-2-((6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil)amino)etilo, sal de ácido trifluoroacético (50 mg, 0,079 mmol, rendimiento de 49 %). CLEM m/z = 523,4 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,36-8,44 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 3H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,89 (s a, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,24-1,20 (m, 3H), 0,89-0,86 (m, 6H).

## Ejemplo 268

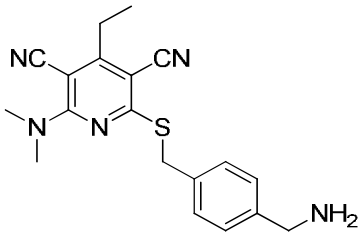
## 2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida

**Etapa 1: 4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**



A una suspensión de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 700 mg, 3,01 mmol) y $Et_3N$ (0,420 ml, 3,01 mmol) en cloroformo (5 ml) a -20 ºC se añadió una solución de 4-(bromometil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (905 mg, 3,01 mmol) en cloroformo (10 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y esta mezcla se lavó con agua (3 x). Después, las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (Biotage Isolera, columna SNAP ULTRA de 50 g, hexano/EtOAc) para obtener 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (1,12 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 474,3 $[M+Na]^+$.

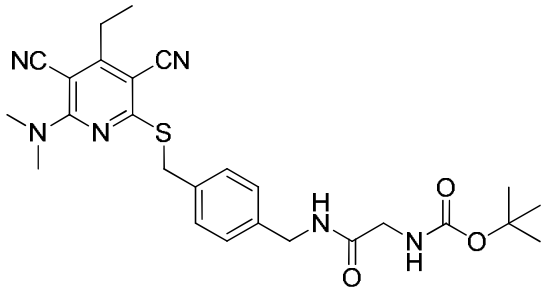
**Etapa 2: 2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro**



Una suspensión de 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) bencilcarbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 2,436 mmol) en una solución de HCl (4 M, dioxano, 10 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar 2,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción después se concentró. Después,

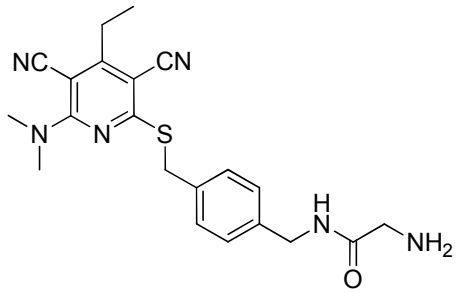
el material resultante se suspendió en EtOAc y se sometió a ultrasonidos. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc y después $Et_2O$. El sólido se secó en el horno de vacío para producir 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro (936 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 352,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (2-((4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de Boc-glicina (35 mg, 0,200 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (75 mg, 0,198 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el que se añadieron el 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (84 mg, 0,217 mmol) y $Et_3N$ (0,038 ml, 0,270 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener (2-((4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (83 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 531,3 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: 2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



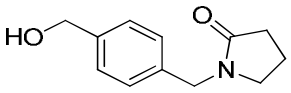
Se suspendió (2-((4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (58 mg, 0,114 mmol) en una solución de HCl (4 M, dioxano, 1000 µl, 4,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción después se concentró. El material resultante se suspendió

en MeOH, se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (33 mg) en forma de un sólido de color beige claro. CLEM m/z = 409,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,30 (t, J = 5,83 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (d, J = 6,08 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,76 (c, J=7,44 Hz, 2H), 1,84 (s a, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Seis protones no observados.

## Ejemplo 269

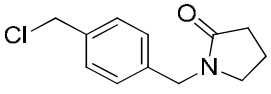
## 4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: 1-(4-(Hidroximetil)bencil)pirrolidin-2-ona**



A una solución de pirrolidin-2-ona (0,152 ml, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 ºC se añadió hidruro sódico (60 % en peso, 80 mg, 2,000 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, momento en el que se añadió el (4-(bromometil)fenil)metanol (402 mg, 2,000 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (1x), se secaron ($Na_2SO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 1-(4-(hidroximetil)bencil)pirrolidin-2-ona (83 mg) en forma de un sólido de color amarillo-castaño. CLEM m/z = 206,2 $[M+H]^+$.

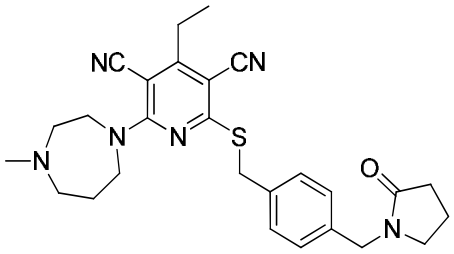
**Etapa 2: 1-(4-(Clorometil)bencil)pirrolidin-2-ona**



A una solución de 1-(4-(hidroximetil)bencil)pirrolidin-2-ona (80 mg, 0,390 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) y DIEA (0,136 ml, 0,780 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,030 ml, 0,390 mmol). Después, se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron un equivalente adicional tanto del cloruro de metanosulfonilo (0,030 ml, 0,390 mmol) como de DIEA (0,136 ml, 0,780 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante

una noche a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x), salmuera saturada (1x) y después agua. Después, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener 1-(4-(clorometil) bencil) pirrolidin-2-ona (87 mg) en forma de un sólido de color castaño. CLEM m/z = 224,0 $[M+H]^+$.

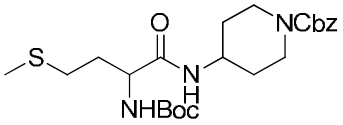
**Etapa 3: 4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A soluciones de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 53 mg, 0,176 mmol) y 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (44 mg, 0,189 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a 20 ºC, cada uno en su recipiente de reacción respectivo, se añadió $Et_3N$ (0,027 ml, 0,192 mmol). Después, a estas soluciones se añadió 1-(4-(clorometil) bencil) pirrolidin-2-ona (43 mg, 0,192 mmol). Después, las mezclas de reacción se agitaron a la misma temperatura durante 6 horas, momento en el que, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se filtró y después se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (57 mg) en forma de un aceite de color pardo claro. CLEM m/z = 489,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,34-7,40 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 7,16-7,20 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,18-3,23 (m, 2H), 2,78 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,60 Hz, 3H)

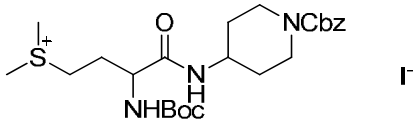
## Ejemplo 270:
## 2-((6-(4-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal del ácido fórmico

**Etapa 1: 4-(2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo**



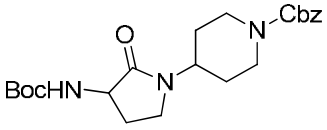
A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)botánico (12,5 g, 50,1 mmol), HATU (22,88 g, 60,2 mmol) y DIEA (17,51 ml, 100 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo puro (12,92 g, 55,1 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 horas. La mezcla se vertió en NaOH (1 N, 100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 N, 50 ml) y salmuera (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH) para dar 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamido) piperidin-1-carboxilato de bencilo (20 g, rendimiento de 86 %). CLEM m/z = 466 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Yoduro de (4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio**



Una mezcla de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4- (metiltio)butanamido)piperidin-1-carboxilato de bencilo (20 g, 43 mmol) en MeI (54 ml) se agitó a 25 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar yoduro de (4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio (20 g). CLEM m/z = 480 $[M]^+$.

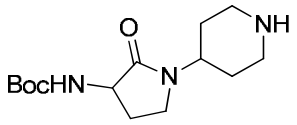
**Etapa 3: 4-(3-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-carboxilato de bencilo**



A una solución de yoduro de (4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutil)dimetilsulfonio (20 g, 32,9 mmol) y NaH (1,198 g, 49,9 mmol) en diclorometano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió gota a gota DMF pura (19,3 ml, 250 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 horas. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (70 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

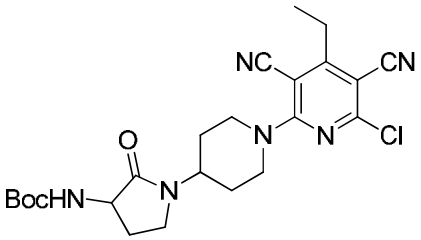
salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH) para proporcionar 4-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-carboxilato de bencilo (12 g). CLEM m/z = 440 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: (2-Oxo-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



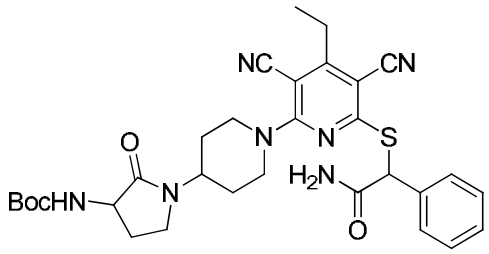

Una suspensión de 4-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il) piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 3,59 mmol) y Pd/C (5 %, 191 mg, 1,796 mmol) en ácido acético (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno se agitó a 50 ºC durante 15 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo (1,0 g), que se usó según estaba en la siguiente etapa. CLEM m/z = 284 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: (1-(1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il) -2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



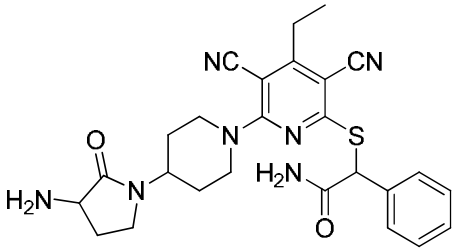

A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,35 g, 5,97 mmol) y (2-oxo-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,692 g, 5,97 mmol) en diclorometano (15 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió gota a gota TEA puro (1,67 ml, 11,94 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 horas. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 1,6 g de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 495 $[M+Na]^+$.

**Etapa 6: (1-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 -etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (1-(1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,480 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió etanotioato potásico (341 mg, 2,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Se añadieron $K_2CO_3$ sólido (205 mg, 1,48 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 509 mg, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 2 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH) para dar el producto (200 mg, rendimiento de 22 %). CLEM m/z = 626 $[M+Na]^+$.

**Etapa 7: 2-((6-(4-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano -4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal del ácido fórmico**

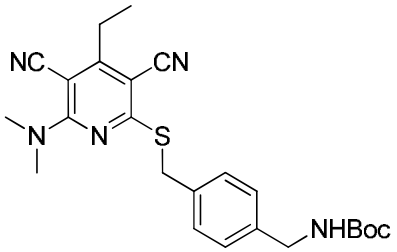


A una solución de (1-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,331 mmol) en diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,510 ml, 6,63 mmol) en una carga durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 15 horas. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico y acetonitrilo después se purificó por HPLC prep. usando Me-CN/0,5 % de ácido fórmico como eluyente para dar 2-((6-(4-(3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido fórmico (6 mg, rendimiento de 3 %). CLEM m/z = 504,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,41 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 6,62 (s a, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 2H), 2,92 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 5H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 272

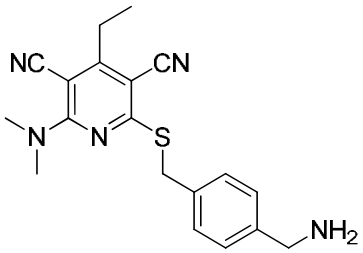
## 2-((4-(Aminometil) bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro

**Etapa 1: 4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil) bencilcarbamato de *terc*-butilo**




Se disolvió 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 109 mg, 0,469 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y la solución se enfrió a 0 ºC. Se añadió trietilamina (0,098 ml, 0,704 mmol), seguido de la adición gota a gota de 4-(bromometil) bencilcarbamato de *terc*-butilo (141 mg, 0,469 mmol) disuelto en DMF adicional (1 ml). La reacción se siguió de CLEM hasta que el material de partida se había consumido. El DMF se evaporó y el material en bruto se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, después se secó con sulfato sódico. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-15 % de (una solución de amoniaco 2 M en metanol)/cloroformo. Las fracciones correspondientes al producto según CLEM se combinaron, después se concentraron al vacío para proporcionar 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (159 mg, 0,352 mmol, rendimiento de 75 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM m/z = 452,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro**



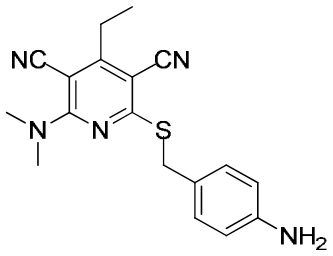

A una solución de 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (143 mg, 0,317 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (4 ml) y enfriada en un baño de

agua enfriada con hielo se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,962 ml, 31,7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y la solución de color amarillo se volvió gradualmente una suspensión después de agitar durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido blanquecino resultante se secó al vacío a 55 ºC para proporcionar 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (119 mg, 0,307 mmol, rendimiento de 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 352,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,25 (s a, 3H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 273**

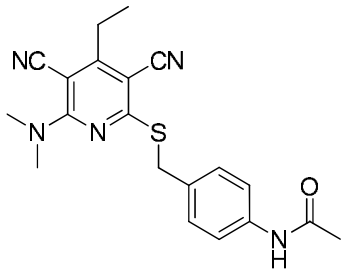
**N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) fenil) acetamida**

**Etapa 1: 2-((4-Aminobencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**




A 0 ºC, a la solución de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 400 mg, 1,722 mmol) y TEA (0,480 ml, 3,44 mmol) en DCM (8 ml) se añadió gota a gota una solución de (4-(bromometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (493 mg, 1,722 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con 20 % de TFA/DCM (10 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se basificó con $NH_4OH$ en metanol, después se concentró con sílice y se purificó por columna (CombiFlash®, columna de 24 g) usando 0-50 % de EtOAc/hexano para proporcionar 2-((4-aminobencil) tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (454 mg, 1,345 mmol, rendimiento de 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 338,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) □ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,76 (c, J=7,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 6 H), 4,35 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2 H).

**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) fenil) acetamida**

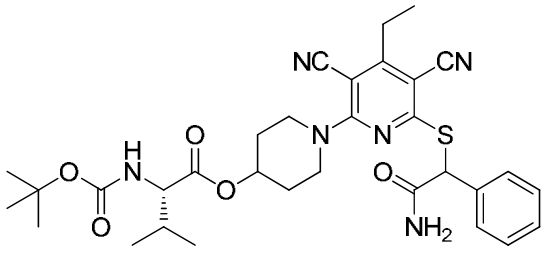


A 0 ºC, a una solución de 2-((4-aminobencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (80 mg, 0,237 mmol) y TEA (0,083 ml, 0,593 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,025 ml, 0,356 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-60 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) fenil) acetamida (55 mg, 0,145 mmol, rendimiento de 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 380,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 2,76 (c, J=7,4 Hz, 2H), 4,46 (s, 2 H), 7,33 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,53 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 9,97 (s, 1 H). Seis protones no observados.

## Ejemplo 274:

## (2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo

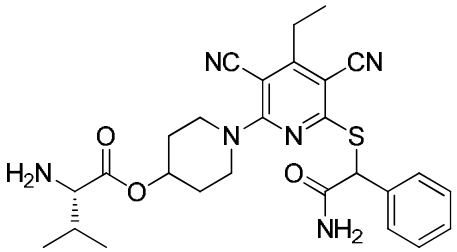
**Etapa 1: (2S)-2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo**



A una solución de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (153 mg, 0,705 mmol) y trietilamina (0,098 ml, 0,705 mmol) en tetrahidrofurano (2,000 ml) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (172 mg, 0,705 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después, se añadió DMAP (86 mg, 0,705 mmol), seguido de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 48, 300 mg, 0,705 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió

en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 50 % de hexano/EtOAc) para proporcionar (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (300 mg, rendimiento de 69 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 621,6 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo**

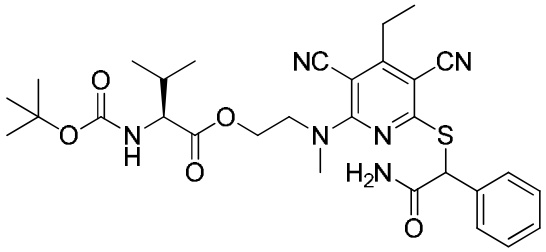



Se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 2,5 ml, 10,00 mmol) a una solución agitada de (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (250 mg, 0,392 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 ºC, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto (200 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep. en condiciones básicas para proporcionar (2S)-2-amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (83 mg, rendimiento de 40 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 521,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,67 – 7,47 (m, 2H), 7,43 – 7,16 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,01-1,93 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

## Ejemplo 275:

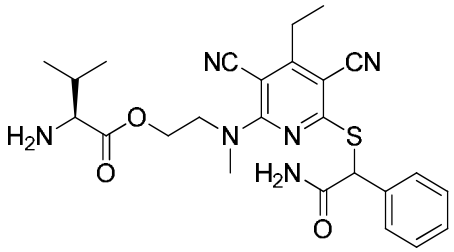
## (2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil) amino)etilo

**Etapa 1: (2S)-2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil)amino)etilo**



A una solución de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (149 mg, 0,688 mmol) y trietilamina (0,096 ml, 0,688 mmol) en tetrahidrofurano (2,000 ml) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (168 mg, 0,688 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después, se añadieron DMAP (84 mg, 0,688 mmol), seguido de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el Ejemplo 147, Etapa 2, 300 mg, 0,688 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 27 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 50 % de hexano/EtOAc) para proporcionar (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (260 mg, rendimiento de 59 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 595,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil) amino)etilo**



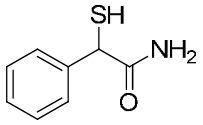
Se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 2,5 ml, 10,00 mmol) a una solución agitada de (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (260 mg, 0,437 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de

color pardo claro. El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep. en condiciones básicas para proporcionar (2S)-2-amino-3-etilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (85 mg, rendimiento de 38 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 495,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s a, 1 H), 7,50 (d, J = 8,33 Hz, 2 H), 7,41-7,29 (m, 4 H), 5,53 (d, J = 3,07 Hz, 1 H), 4,33-3,99 (m, 4 H), 3,39 (d, J = 1,97 Hz, 3 H), 3,05 (dd, J = 11,40, 5,26 Hz, 1 H), 2,77 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 1,74-1,55 (m, 3 H), 1,20 (t, J = 7,45 Hz, 3 H), 0,66 - 0,85 (m, 6 H).

**Ejemplo 276:**

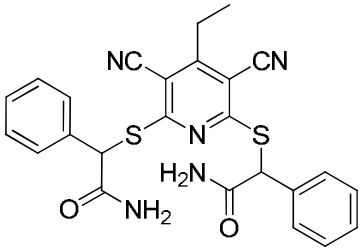
**2,2'-((3,5-Diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida)**

**Etapa 1: 2-Mercapto-2-fenilacetamida**



A una suspensión de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 502 mg, 2,4 mmol) en metanol (20 ml) agitada a 0 ºC se añadió etóxido sódico (164 mg, 2,4 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 2-mercapto-2-fenilacetamida en bruto (400 mg), que se usó sin purificación. CLEM m/z = 168,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2,2'-((3,5-Diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida)**



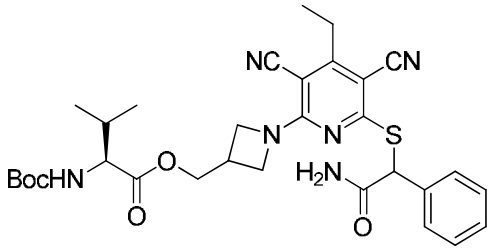
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 226 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se añadió 2-mercapto-2-fenilacetamida (401 mg, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 2,2'-((3,5-diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida) (135 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 487,9 $[M+H]^+$. RMN

$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,06 (s a, 2H), 7,78 (s a, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 4H), 7,48 – 7,39 (m, 6H), 5,81 (s, 2H), 2,83 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 277

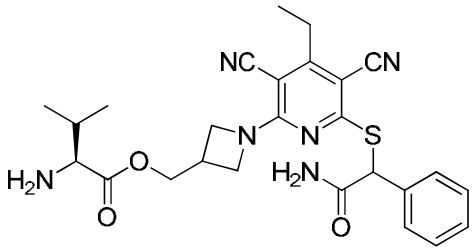
## Sal de TFA de 2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)metilo

**Etapa 1: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)metilo**




A una solución de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil) azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2–fenilacetamida (150 mg, 0,368 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (160 mg, 0,736 mmol), HOBT (113 mg, 0,736 mmol), EDC (353 mg, 1,841 mmol) y TEA (0,257 ml, 1,841 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 x 20 ml) y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH) para dar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)metilo (200 mg). CLEM m/z = 607,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Sal de TFA de 2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)metilo**

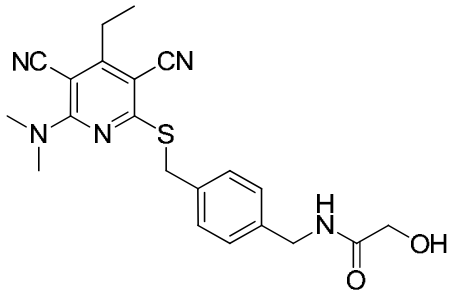



Se añadió 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)metilo (200 mg, 0,330 mmol) se añadió a TFA (2 ml, 26 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La

capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH) para dar sal de TFA de 2-amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etil piridin-2-il)azetidin-3-il)metilo (150 mg). CLEM m/z = 507,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,47 (s, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,23 (m, 4H), 5,60 (s, 0,5H), 5,58 (s, 0,5H), 4,68 - 4,06 (m, 6H), 3,97 (s, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,70 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,03 - 0,84 (m, 6H).

**Ejemplo 278**

**N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida**

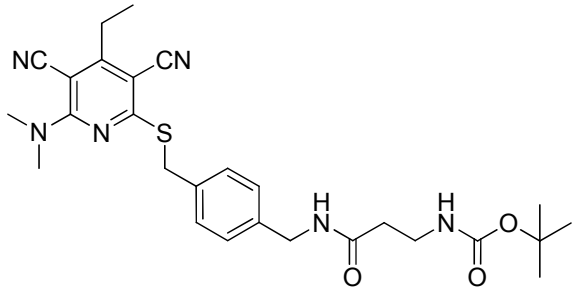



A una solución de ácido 2-hidroxiacético (10 mg, 0,131 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (49,0 mg, 0,129 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 30 minutos, momento en el que se añadieron el 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 272, etapa 2, 50 mg, 0,129 mmol) y $Et_3N$ (0,042 ml, 0,304 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó en el cuarto durante el fin de semana a 20 ºC antes de calentar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida (36 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 410,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 (d, J = 6,08 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,10 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 5,51 (s a, 1H), 4,50 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 4,23-4,32 (m, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,36 (s a, 6H), 2,72-2,80 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 3H).

**Ejemplo 279**

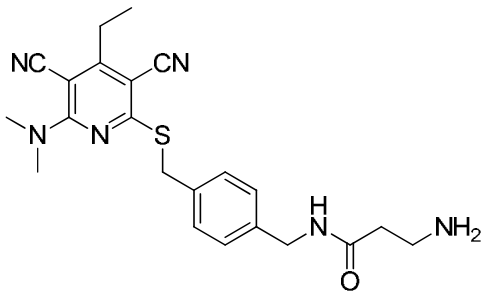
**3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida**

**Etapa 1: (3-((4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (27 mg, 0,143 mmol)) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a 20 ºC se añadió HATU (54 mg, 0,142 mmol). Después, las mezclas de reacción se agitaron a 20 ºC durante 30 minutos, momento en el que se añadieron el 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 272, etapa 2, 50 mg, 0,129 mmol), seguido de $Et_3N$ (0,036 ml, 0,258 mmol). Después, las mezclas de reacción se agitaron a 20 ºC durante 3,5 horas. Las reacciones se calentaron a temperatura ambiente. Después, las mezclas de reacción se filtraron y se purificaron por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener (3-((4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (52 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 545,4 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 3-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)propanamida**



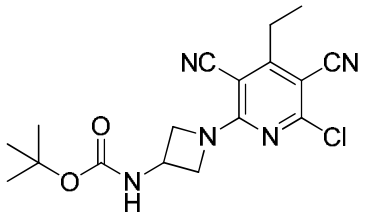
Se suspendió (3-((4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo (34 mg, 0,065 mmol)) en una solución de HCl 4 M (1500 µl, 6,0 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en MeOH y se basificó libremente con isopropilamina. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 3-amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-

il)tio)metil)bencil)propanamida (23 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 423,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,40 (t, J = 5,83 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 4H), 2,21 (t, J=6,59 Hz, 2H), 1,43 (s a, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Seis protones no observados.

**Ejemplo 281:**

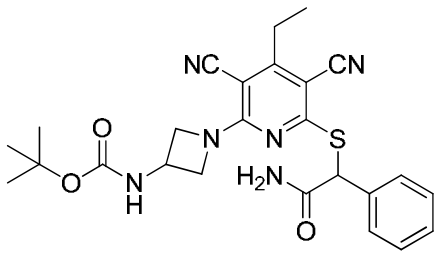
**2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida:**

**Etapa 1: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,587 g, 9,22 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadieron trietilamina (3,50 ml, 25,1 mmol) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2 g, 8,38 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 27 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 362,5 $[M+H]^+$.

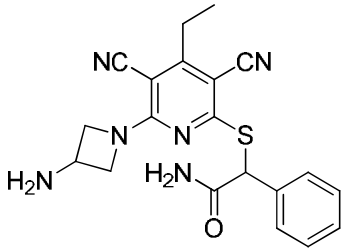
**Etapa 2: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 5,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió tioacetato potásico (1,344 g, 11,77 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la

misma temperatura. Se añadieron carbonato potásico (1,627 g, 11,77 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 2,072 g, 8,83 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y una solución saturada de salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM (1 ml) y 10 % de EtOAc en n-pentano (2 x 30 ml). El sólido resultante se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3 % de metanol en DCM) para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1 g, rendimiento de 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 493,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilo acetamida**

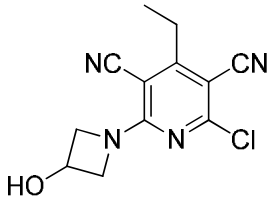



Se añadió TFA (0,513 ml, 3,33 mmol) en diclorometano (5 ml) a una solución agitada de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,331 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 700 mg de un sólido de color pardo claro. Se purificaron 400 mg de este material por HPLC prep. para proporcionar 2-((6-(3-aminoazetidin-1-il)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (140 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 393,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,62-7,46 (m, 2H), 7,46-7,17 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,63-4,48 (m, 2H), 4,08-3,81 (m, 3H), 2,68 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 282

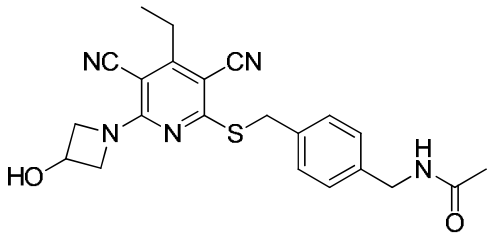
## 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo, sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



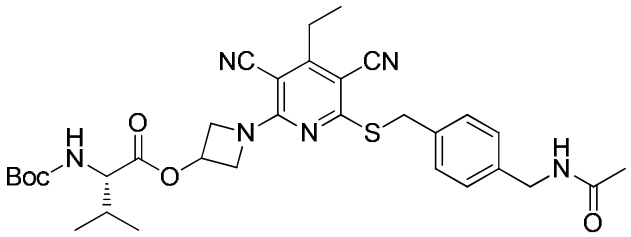
Se añadieron 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 4,42 mmol), azetidin-3-ol (0,323 g, 4,42 mmol) y trietilamina (0,448 g, 4,42 mmol) a diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo restante se repartió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (900 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 263 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio) metil)bencil)acetamida**



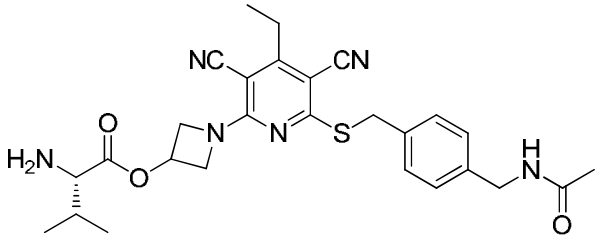
Se añadieron 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (850 mg, 3,24 mmol) y etanotioato potásico (739 mg, 6,47 mmol)) a N,N-dimetilformamida (50 ml). Después de agitar la mezcla durante 2 horas, se añadió N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (1175 mg, 4,85 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo restante se repartió entre DCM (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para dar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil) bencil)acetamida (500 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 422,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) azetidin-3-ilo**



Se añadieron N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (180 mg, 0,427 mmol), ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (93 mg, 0,427 mmol), $N^1$-((etilimino)metileno)-$N^3$,$N^3$-dimetilpropano-1,3-diamina (265 mg, 1,708 mmol), HOBt (229 mg, 1,495 mmol) y trietilamina (173 mg, 1,708 mmol) a diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1: 5) para dar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (350 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 643,2 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) azetidin-3-ilo, sal de ácido trifluoroacético**

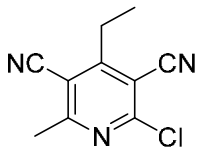


Se añadió 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (350 mg, 0,564 mmol) a diclorometano (20 ml) y después se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (129 mg, 1,128 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró y el residuo restante se purificó por HPLC prep. para dar 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo, sal de ácido trifluoroacético (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 521,1 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,52 (s, 3H), 8,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,42 (ddd, J = 10,4, 6,9, 3,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 2,72 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 11,9, 6,8 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 283:**

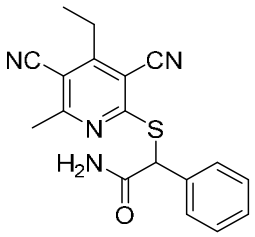
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadió NBS (3,51 g, 19,73 mmol) a una solución agitada de 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (1,6 g, 9,87 mmol) en $H_2SO_4$ (5 ml, 94 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml, 64,9 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 horas. Después, se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido se filtró para obtener un material en bruto. Una mezcla de este material en bruto (1,2 g) y cianocobre (535 mg, 5,97 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (40 ml) se agitó a 200 ºC durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se concentró a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía en columna para obtener un material en bruto. Una mezcla de este material en bruto (320 mg) y $POCl_3$ (20 ml, 215 mmol) se agitó a 150 ºC durante 18 horas en el tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en bruto y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener 2-cloro-4-etil-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (289 mg, 1,41 mmol). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,08 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

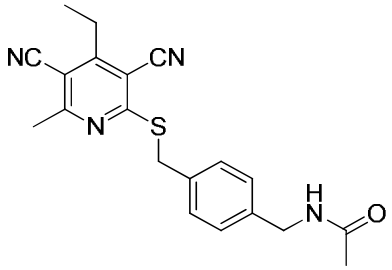


Una mezcla de 2-cloro-4-etil-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (110 mg, 0,54 mmol) y etanotioato potásico (64,1 mg, 0,56 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 ºC durante 1 hora. Después, se añadieron 2-bromo-2-fenilacetamida (229 mg, 1,07 mmol) y trietilamina (0,224 ml, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó durante 13 horas más. Después, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-((3,5-diciano-

4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2- fenilacetamida (90 mg, 50,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 337,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

**Ejemplo 284:**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**

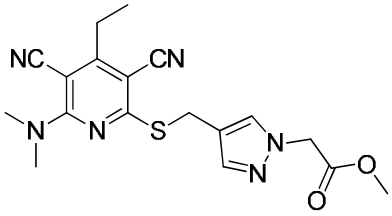


Una mezcla de 2-cloro-4-etil-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 283, etapa 1, 110 mg, 0,54 mmol) y etanotioato potásico (64,1 mg, 0,56 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 ºC durante 1 hora. Después, se añadieron N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (259 mg, 1,07 mmol) y trietilamina (0,224 ml, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó durante 13 horas más. Después, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (110 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 365,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 285:**

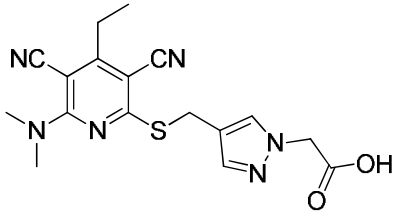
**2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetamida**

**Etapa 1: 2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo**



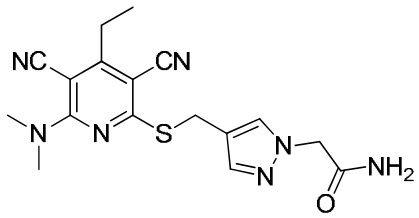
A una solución de 2-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (1,7 g, 9,99 mmol) en diclorometano (35 ml) se añadió trietilamina (2,78 ml, 19,98 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,168 ml, 14,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Los volátiles se retiraron por destilación a temperatura ambiente para proporcionar el producto en bruto, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. A una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 1,7 g, 7,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (34 ml) se añadió tioacetato potásico (1,655 g, 14,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, después se añadió carbonato potásico (2,002 g, 14,49 mmol), seguido de 2-(4-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (2,338 g, 9,42 mmol) en DMF a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (1,9 g). CLEM (m/z) = 385,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Ácido 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acético**




A 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (800 mg, 2,081 mmol) en metanol (8 ml), agua (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se añadió LiOH (249 mg, 10,40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl diluido. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener ácido 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acético (670 mg). CLEM m/z = 371,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetamida**

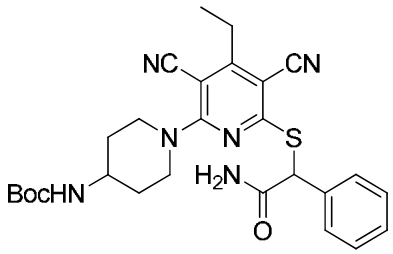


Se añadió cloruro de amonio (234 mg, 4,38 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acético (330 mg, 0,877 mmol), HATU (500 mg, 1,315 mmol) y diisopropiletilamina (0,766 ml, 4,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (60 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. Este sólido se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se calentó con carbón (1 g) a 50 ºC durante 15 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró y se secó para obtener 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetamida (260 mg, rendimiento de 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z) = 370,0 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,69 (s, 1 H), 7,47-7,37 (m, 2 H), 7,22 (s a, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,36 (s, 6 H), 2,77 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 1,21 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

**Ejemplo 286:**

**N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida**

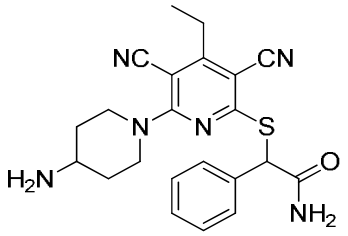
**Etapa 1: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución agitada de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 81, etapa 1, 900 mg, 1,800 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió tioacetato potásico (411 mg, 3,60 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, se añadió carbonato potásico (373 mg, 2,70 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 534 mg, 2,160 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

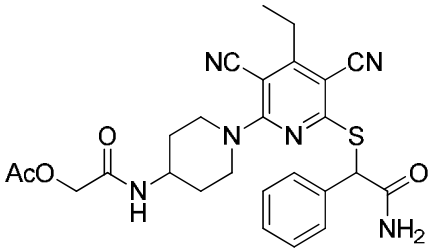
ambiente durante 16 horas, y después se inactivó en agua fría (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con acetato de etilo en hexano) para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (700 mg). CLEM m/z = 519,0 $[M-H]^-$.

**Etapa 2: Hidrocloruro de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilo acetamida**



A una solución agitada de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 0,936 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4 dioxano, 3 ml, 12,00 mmol) a 0 ºC, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter dietílico (30 ml) para proporcionar hidrocloruro de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (450 mg, rendimiento de 90 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 421,1 $[M+H]^+$.

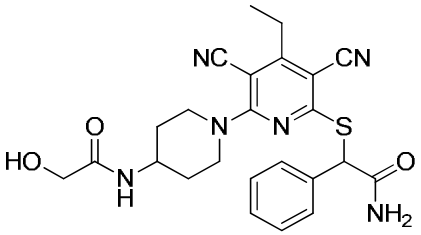
**Etapa 3: Acetato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetilo**



A una solución agitada de ácido 2-acetoxiacético (100 mg, 0,845 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió DIPEA (0,295 ml, 1,690 mmol) y HATU (643 mg, 1,690 mmol) a 0 ºC y la solución se agitó durante 10 minutos. Después de 10 minutos, se añadió hidrocloruro de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (450 mg, 0,845 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar acetato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetilo (350 mg) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 521,2 $[M+H]^+$.

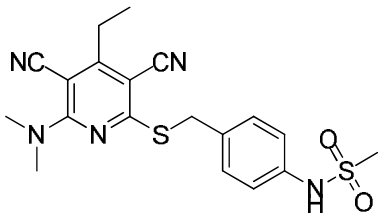
**Etapa 4: N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida**



A una solución agitada de acetato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetilo (350 mg, 0,555 mmol)) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió agua (2,5 ml), seguido de hidrato hidróxido de litio (23,28 mg, 0,555 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se lavó con DCM (15 ml), se agitó durante 10 minutos, después se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida (145 mg, rendimiento de 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 479,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,11 Hz, 1 H), 7,55-7,46 (m, 2 H), 7,41-7,27 (m, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 5,45-5,36 (m, 1 H), 4,51 (t, J = 11,62 Hz, 2 H), 4,05-3,94 (m, 1 H), 3,81 (d, J = 5,70 Hz, 2 H), 3,30-3,23 (m, 2 H), 2,76 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 1,91-1,80 (m, 2 H), 1,69-1,50 (m, 2 H), 1,27-1,17 (m, 3 H).

**Ejemplo 287**

**N-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil) metanosulfonamida**

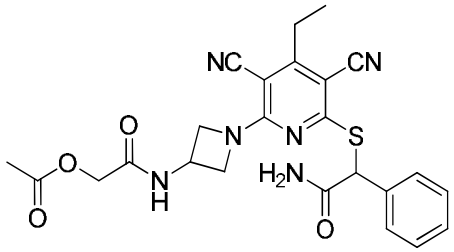


A 0 ºC, a la solución de 2-((4-aminobencil)tio)-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 273, etapa 1, 73 mg, 0,216 mmol) y TEA (0,075 ml, 0,541 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml, 0,325 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-60 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil) metanosulfonamida (49 mg, 0,118 mmol, rendimiento de 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 416,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,76 (c, J=7,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3 H), 3,34 (s, 6 H), 4,47 (s, 2 H), 7,12-7,17 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). Un protón no observado.

## Ejemplo 288:

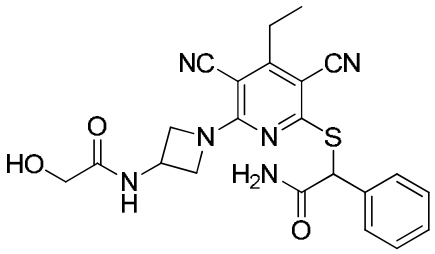
## N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida

**Etapa 1**: **Acetato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetilo**



A una solución agitada de ácido 2-acetoxiacético (210 mg, 1,782 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió HATU (678 mg, 1,782 mmol) a 0 ºC. Después de 10 minutos, se añadió 2-((6-(3-aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 281, etapa 3, 350 mg, 0,891 mmol), seguido de DIPEA (0,623 ml, 3,56 mmol) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó para proporcionar acetato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetilo (400 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 493,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida**

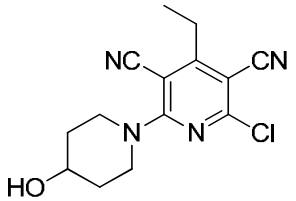


A una solución de acetato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetilo (350 mg, 0,580 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC, se añadió gota a gota una solución de LiOH (27,8 mg, 1,161 mmol) en agua (2 ml) durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida (90 mg, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 451,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,56 (d, J = 7,23 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,57-7,47 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 5,57-5,50 (m, 2 H), 4,80-4,59 (m, 3 H), 4,38 (s a, 2 H), 3,86 (d, J = 5,70 Hz, 2 H), 2,70 (c, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 289:**

**2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo**

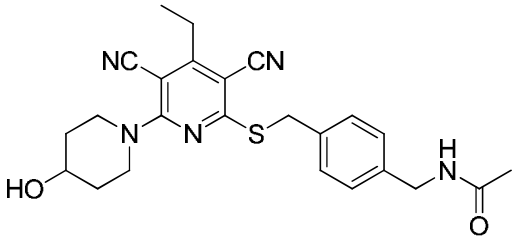
**Etapa 1: 2-cloro-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución enfriada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2 g, 8,67 mmol) y TEA (2,417 ml, 17,34 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió piperidin-4-ol (0,877 g, 8,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (60 ml). La capa

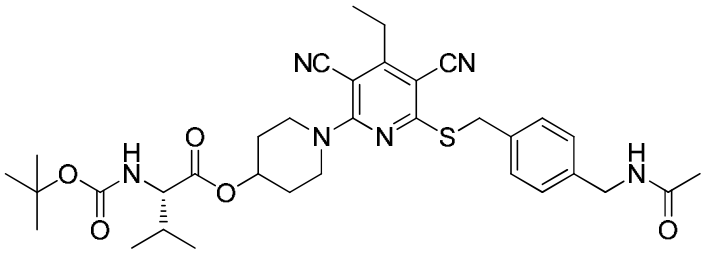
orgánica se lavó con agua (50 ml) y una solución sat. de salmuera (50 ml). Finalmente, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (2,2 g, 7,17 mmol, rendimiento de 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 291,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio) metil) bencil)acetamida**



A una solución agitada de 2-cloro-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 3,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (0,746 g, 6,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron carbonato potásico (0,903 g, 6,53 mmol) y N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (3,16 g, 3,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl (1 N, 2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (1 g, rendimiento de 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

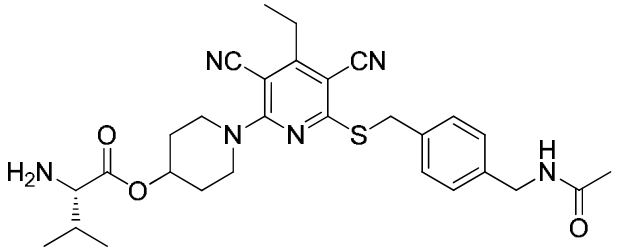
**Etapa 3: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-ilo**



A una solución de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (269 mg, 1,101 mmol), ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (478 mg, 2,202 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió trietilamina (0,153 ml, 1,101 mmol) y después la reacción se agitó durante 5 horas a 0 ºC. Después, se añadieron N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-

hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (500 mg, 1,101 mmol) y DMAP (135 mg, 1,101 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (450 mg, rendimiento de 61 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 649,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-ilo**

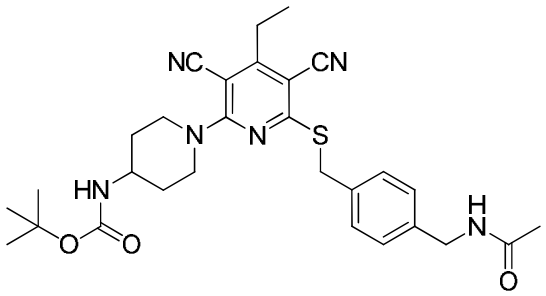


A una solución agitada de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (450 mg, 0,666 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20 mmol) a 0 ºC y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo (135 mg, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 549,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,32-8,23 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,11 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,11 Hz, 2 H), 5,11-4,97 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 5,92 Hz, 2 H), 4,11-3,98 (m, 2 H), 3,85-3,71 (m, 2 H), 3,13 (d, J = 5,48 Hz, 1 H), 2,77 (c, J = 7,23 Hz, 2 H), 1,99 (dd a, J = 12,93, 3,51 Hz, 2 H), 1,93-1,81 (m, 4 H), 1,69 (d a, J = 3,07 Hz, 4 H), 1,22 (t, J = 7,56 Hz, 3 H), 0,87 (dd, J = 19,07, 6,80 Hz, 6 H).

## Ejemplo 290

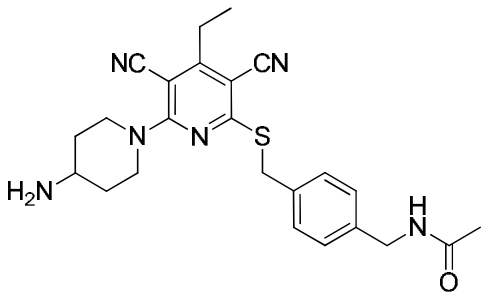
## N-(1-(6-((4-(Acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida

**Etapa 1: (1-(6-((4-(Acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo**



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 mg, 0,442 mmol) en etanol (1 ml) a -20 ºC se añadió una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (97 mg, 0,487 mmol) en etanol (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se añadió etanotioato potásico (76 mg, 0,664 mmol) y $Et_3N$ (0,154 ml, 1,106 mmol). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (107 mg, 0,442 mmol). La reacción se continuó agitando a 20 ºC. Después de agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó y se descartó. El filtrado se concentró y el material resultante se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener (1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (95 mg, 0,173 mmol, rendimiento de 39 %). CLEM m/z = 545,4 $[M+Na]^+$.

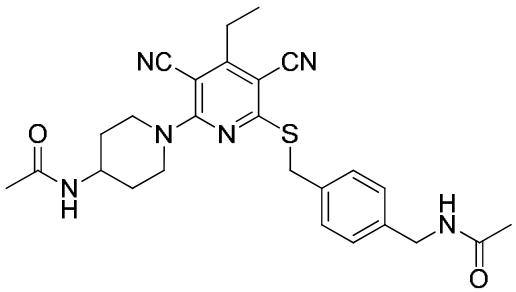
**Etapa 2: N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) tio)metil)bencil)acetamida**



Una suspensión de (1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (78 mg, 0,142 mmol) en una solución de HCl 4 M (2000 µl, 8,0 mmol) en dioxano a temperatura ambiente se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en MeOH y se basificó libremente con isopropilamina, Se requirió A-CN para

resolubilizar el material para purificación. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (59 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 449,5 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: N-(1-(6-((4-(Acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida**

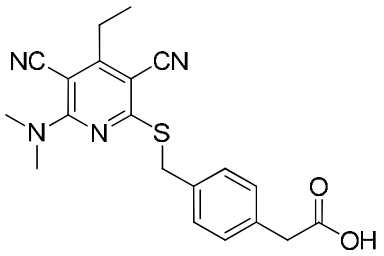


A una solución de N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (20 mg, 0,045 mmol) y DIEA (8,57 µl, 0,049 mmol) en cloroformo (1 ml) a temperatura ambiente se añadió anhídrido acético (4,63 µl, 0,049 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. El aceite de color amarillo pálido resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener N-(1-(6-((4-(acetamidometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida (19 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 491,5 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,34 (t, J = 5,83 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 7,19-7,23 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,40 (d, J = 13,18 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 3,55, 7,35 Hz, 1H), 2,77 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Dos protones no observados.

## Ejemplo 291

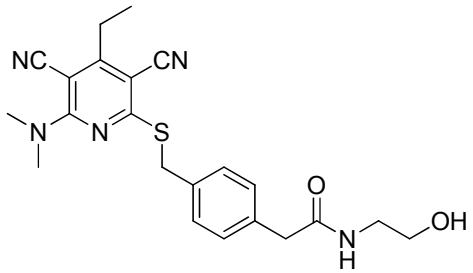
## 2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida

**Etapa 1: Ácido (2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acético**



A una suspensión de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 232 mg, 0,999 mmol) y $Et_3N$ (0,139 ml, 0,999 mmol) en cloroformo (1 ml) a 0 ºC se añadió una solución de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (229 mg, 0,999 mmol) en cloroformo (4,0 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener ácido (2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (246 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 381,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida**



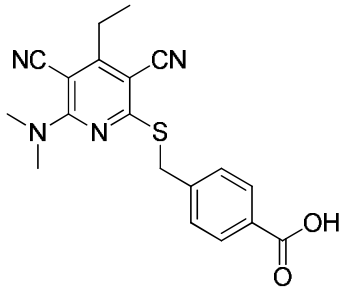
A una solución de ácido (2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (67 mg, 0,176 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (67 mg, 0,176 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron la etanolamina (0,021 ml, 0,352 mmol) y $Et_3N$ (0,025 ml, 0,176 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante una noche, después las mezclas de reacción se enfriaron a temperatura ambiente, se filtraron y se purificaron por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida (54 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 424,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,07 (t, J = 5,45 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 7,19-7,23 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 4,69 (t, J=5,20 Hz, 1H),

4,49 (s, 2H), 3,36-3,42 (m, 4H), 3,10 (c, J=5,91 Hz, 2H), 2,76 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Seis protones no observados.

## Ejemplo 292

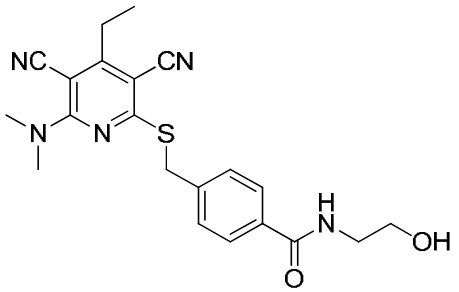
## 4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-N-(2-hidroxietil)benzamida

**Etapa 1: Ácido 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)benzoico**



A una suspensión de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 232 mg, 0,999 mmol) y $Et_3N$ (0,139 ml, 0,999 mmol) en cloroformo (1 ml) a 0 ºC se añadió una solución de ácido 4-(bromometil)benzoico (215 mg, 0,999 mmol) en cloroformo (4,0 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante una noche. Después de agitar durante una noche a 0 ºC, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener ácido 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)benzoico (331 mg) en forma de un sólido pegajoso de color blanco. CLEM m/z = 367,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-N-(2-hidroxietil)benzamida**



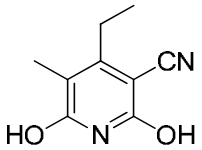
A una solución de ácido 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)benzoico (65 mg, 0,177 mmol)) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (67 mg, 0,176 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadieron la etanolamina (0,021 ml, 0,352 mmol)

y $Et_3N$ (0,025 ml, 0,176 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante una noche, después las mezclas de reacción se enfriaron a temperatura ambiente, se filtraron y se purificaron por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-N-(2-hidroxietil)benzamida (47 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 410,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,43 (t, J = 5,58 Hz, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, J = 8,36 Hz, 2H), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,50 (c, J=5,49 Hz, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,29-3,33 (m, 2H), 2,77 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H)

**Ejemplo 293:**

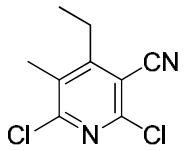
**2-((3-Ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 4-Etil-2,6-dihidroxi-5-metilnicotinonitrilo**



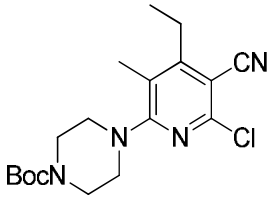

A una solución de 2-metil-3-oxopentanoato de etilo (5 g, 31,6 mmol) y 2-cianoacetamida (2,66 g, 31,6 mmol) en metanol (50 ml) se añadió una solución de KOH (1,951 g, 34,8 mmol) en 50 ml de MeOH. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se filtró. El sólido se disolvió en 50 ml de agua caliente, después el pH se ajustó con HCl concentrado a pH 2, después se filtró y se secó al vacío para dar el producto deseado, 4-etil-2,6-dihidroxi-5-metilnicotinonitrilo (1,25 g, 7,02 mmol, rendimiento de 22,19 %), en forma de un sólido de color blanco. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 11,20 (s, 2H), 2,62 (c, J = 8 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,12 (t, J = 8 Hz, 3H).

**Etapa 2: 2,6-Dicloro-4-etil-5-metilnicotinonitrilo**



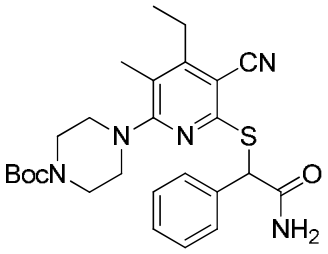

Una solución de 4-etil-2,6-dihidroxi-5-metilnicotinonitrilo (2,5 g, 14,03 mmol) en tricloruro de fosforilo (15 ml) se agitó a 150 ºC durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con $NH_4Cl$ acuoso saturado, salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2,6-dicloro-4-etil-5-metilnicotinonitrilo (650 mg, 3,02 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,97 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Etapa 3: 4-(6-Cloro-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



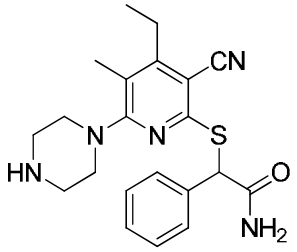

A una solución de 2,6-dicloro-4-etil-5-metilnicotinonitrilo (440 mg, 2,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (381 mg, 2,05 mmol) y trietilamina (0,570 ml, 4,09 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) para proporcionar 4-(6-cloro-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (560 mg, 1,54 mmol, rendimiento de 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 387,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 4: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 4-(6-cloro-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió 2-mercapto-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 276, etapa 1, 687 mg, 4,11 mmol), KI (455 mg, 2,74 mmol) y trietilamina (0,573 ml, 4,11 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno, en un reactor de microondas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para proporcionar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,32 mmol, rendimiento de 24 %). CLEM: m/z = 496,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((3-Ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

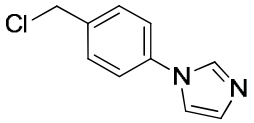


A una solución de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió con acetato de etilo (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml x 2), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1~10:1) para proporcionar 2-((3-ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (20 mg, 0,051 mmol, rendimiento de 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 396,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm δ 7,88 (a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 7,25 (a, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,25 – 3,08 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,69 – 2,63 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 294

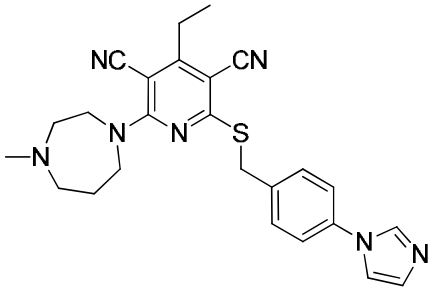
## 2-((4-(1H-Imidazol-1-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: 1-(4-(Clorometil) fenil)-1H-imidazol**



A una solución de (4-(1H-imidazol-1-il)fenil)metanol (100 mg, 0,574 mmol), DIEA (0,110 ml, 0,631 mmol) y DMAP (7,01 mg, 0,057 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 20 ºC se añadió anhídrido metanosulfónico (110 mg, 0,631 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N (2 x), salmuera sat. (1x) y después agua. La capa acuosa se concentró para obtener -(4-(clorometil)fenil)-1H-imidazol en bruto (328 mg) en forma de una mezcla de aceite-sólido. CLEM m/z = 193,1 $[M+H]^+$.

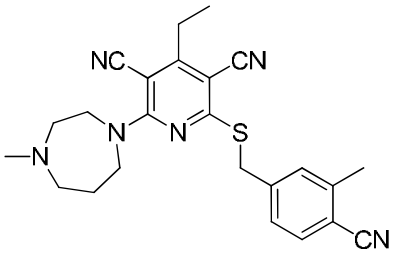
**Etapa 2: 2-((4-(1H-Imidazol-1-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 104 mg, 0,344 mmol) y $Et_3N$ (0,060 ml, 0,430 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-(4-(clorometil) fenil)-1H-imidazol en bruto (83 mg). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 2-((4-(1H-imidazol-1-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (38 mg) en forma de un sólido de color beige claro. CLEM m/z = 458,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,25 (t, J = 1,14 Hz, 1H), 7,74 (t, J=1,39 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 2,79 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,59-2,64 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,60 Hz, 3H)

**Ejemplo 295**

**2-((4-Ciano-3-metilbencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

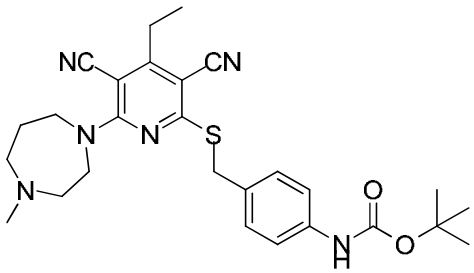


A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,327 mmol) en etanol (3 ml) a -20 ºC se añadió una solución de 1-metil-1,4-diazepano (0,173 ml, 1,393 mmol) en etanol (5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a –20 ºC durante 15 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió tioacetato potásico (227 mg, 1,991 mmol) y $Et_3N$ (0,647 ml, 4,64 mmol). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió 4-(bromometil)-2-metilbenzonitrilo (558 mg, 2,65 mmol). La

reacción se continuó agitando a 40 ºC. Después de agitar durante 1,5 horas a 40 ºC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Inicialmente, el material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (Biotage Isolera, columna SNAP ULTRA de 100 g, hexanos/EtOAc, se enjuagó con DCM/MeOH), después se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 2-((4-ciano-3-metilbencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (179 mg) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 431,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,74 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,77-3,88 (m, 4H), 2,78 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Dos protones no observados.

**Ejemplo 296**

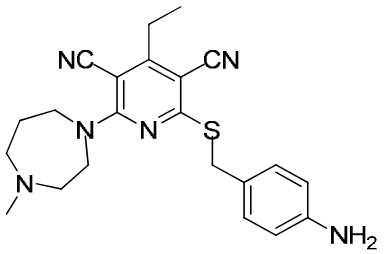
**(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato de *terc*-butilo**



A la solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (600 mg, 1,493 mmol) y TEA (0,416 ml, 2,99 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de (4-(bromometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (427 mg, 1,493 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y el sólido se filtró. El sólido se purificó mediante sílice (ComiFlash, columna de 24 g usando 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar un sólido de color blanquecino. Una porción de este material se purificó por HPLC FI (40-70 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar (4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (10 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 507,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,19 - 1,24 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,89 - 1,99 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (s a, 2 H), 2,61 - 2,68 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,85 - 3,94 (m, 4 H), 4,42 (s, 2 H), 7,27 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,41 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 9,38 (s, 1 H).

**Ejemplo 297**

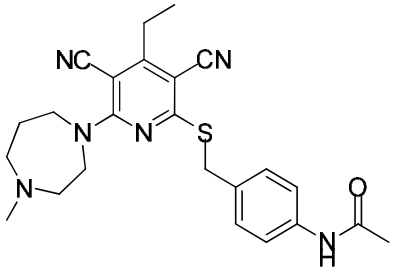
**2-((4-Aminobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se trató (4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 296) con DCM (3 ml) y TFA (1,5 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se basificó con $NH_4OH$, después se concentró y se purificó mediante columna de sílice (CombiFlash®, columna de 24 g usando 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-((4-aminobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (278 mg, 0,684 mmol, rendimiento de 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 407,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,49 (s a, 2 H), 2,66 - 2,73 (m, 2 H), 2,77 (c, J=7,6 Hz, 2H), 3,88 - 3,97 (m, 4 H), 4,33 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,48 - 6,54 (m, 2 H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2 H).

**Ejemplo 298**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acetamida**

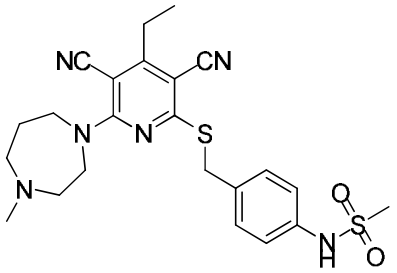


A 0 ºC, a la solución de 2-((4-aminobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 297, 60 mg, 0,148 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (0,014 ml, 0,192 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-60 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acetamida (43 mg, 0,096 mmol, rendimiento de 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 449,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 2,59

- 2,70 (m, 2 H), 2,78 (c, J=7,6 Hz, 2H), 3,84 - 3,95 (m, 4 H), 4,44 (s, 2 H), 7,31 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,53 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 9,97 (s, 1 H).

**Ejemplo 299**

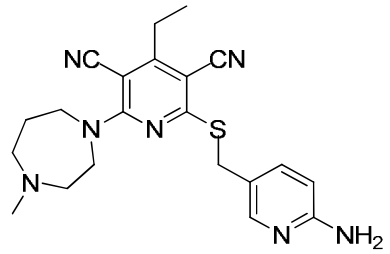
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil) metanosulfonamida**



A 0 ºC, a la solución de 2-((4-aminobencil) tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 297, 60 mg, 0,148 mmol) y TEA (0,062 ml, 0,443 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de mesil-Cl (0,017 ml, 0,221 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (20-60 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil) metanosulfonamida (38 mg, 0,078 mmol, rendimiento de 53 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 485,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,85-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2 H), 2,78 (c, J=7,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3 H), 3,83-3,95 6 (m, 4 H), 4,45 (s, 2 H), 7,12-7,17 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). Un protón no observado.

**Ejemplo 300**

**2-(((6-Aminopiridin-3-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

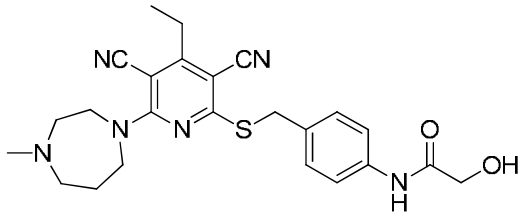


A 0 ºC, a la solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (761 mg, 2,020 mmol) y TEA (0,563 ml, 4,04 mmol) en DMF (6 ml) se añadió lentamente una solución de suspensión de (5-(bromometil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (580 mg,

2,020 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron y se purificaron con sílice (CombiFlash®, columna de 40 g eluyendo con 100 % de hexano, después 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar un sólido de color amarillo claro. Al sólido en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,156 ml, 2,020 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, después se concentró y se basificó con $NH_4OH$ ac. (5 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron para proporcionar 2-(((6-aminopiridin-3-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (355 mg, 0,871 mmol, rendimiento de 43 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 408,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,51 - 2,57 (m, 2 H), 2,70 (s a, 2 H), 2,78 (c, J=7,6 Hz, 2H), 3,87 - 3,97 (m, 4 H), 4,33 (s, 2 H), 5,98 (s, 2 H), 6,37 - 6,45 (m, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 301**

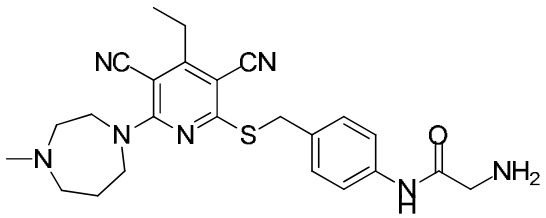
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-2-hidroxiacetamida**




Una solución de 2-((4-aminobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 297, 55 mg, 0,135 mmol), ácido 2-hidroxiacético (30,9 mg, 0,406 mmol), EDC (38,9 mg, 0,203 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27,6 mg, 0,203 mmol) y N-metilmorfolina (0,045 ml, 0,406 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC FI (20-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-2-hidroxiacetamida (20 mg, 0,043 mmol, rendimiento de 32 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 465,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,84-2,02 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,84-3,94 (m, 4 H), 3,98 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 5,68 (s a, 1 H), 7,33 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,66 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 9,70 (s, 1 H).

**Ejemplo 302**

**2-Amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acetamida**

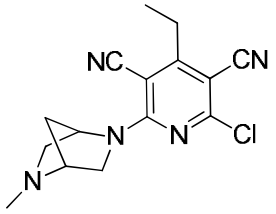


Una solución de 2-((4-aminobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 297, 55 mg, 0,135 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil) amino) acético (71,1 mg, 0,406 mmol), EDC (38,9 mg, 0,203 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27,6 mg, 0,203 mmol) y N-metilmorfolina (0,045 ml, 0,406 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC FI (30-70 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar un sólido de color amarillo claro. Al sólido en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml), se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se basificó con TEA y se concentró de nuevo. El residuo se purificó por HPLC FI (5-40 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar 2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acetamida (22 mg, 0,047 mmol, rendimiento de 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 464,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,88-1,99 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 - 2,49 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,82-6 3,96 (m, 4 H), 4,45 (s, 2 H), 7,33 (m, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,60 (m, J = 8,6 Hz, 2 H). Tres protones no observados.

**Ejemplo 303**

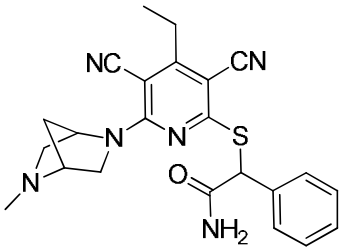
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 2-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano, 2-hidrobromuro (974 mg, 3,55 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (2,477 ml, 17,77 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 800 mg, 3,54 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y una solución de salmuera (40 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyente 3 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (600 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 302,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

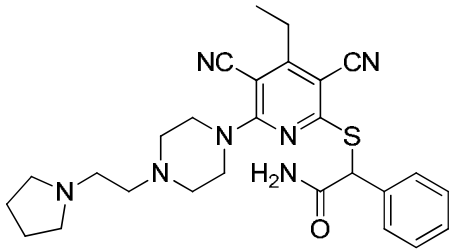


A una solución agitada de 2-cloro-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (550 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió tioacetato potásico (312 mg, 2,73 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la reacción se añadió carbonato potásico (378 mg, 2,73 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 418 mg, 1,823 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (2 x 30 ml) y una solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(malla 100-200, eluyente: 5 % de MeOH en DCM) para obtener un sólido de color pardo. El sólido se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (335 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM m/z = 433,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,29 - 7,49 (m, 5 H), 6,49 - 6,65 (m, 1 H), 5,41 - 5,52 (m, 1 H), 5,32 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,17 (s a, 1 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 3,54 (s, 1 H), 2,73 - 3,03 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,04 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 1,83 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

**Ejemplo 304:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

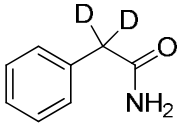


Una solución de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 15 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se trató con 1-[2-(pirrolidinil)etil]piperazina (0,02 ml, 0,09 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se cargó sobre $SiO_2$ (0,9 g) y se sometió a cromatografía sobre $SiO_2$ (cartucho RediSep de 4 g) eluyendo con 0-10 % de MeOH, 0-1 % de $NH_3$/DCM, seguido de trituración con $Et_2O$ para dar 2-[[3,5-diciano-4-etil-6-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piperazin-1-il]-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (16 mg, rendimiento de 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 504,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 4H), 3,34 - 3,32 (m, 4H), 2,75 (c, J=7,5 Hz, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 6H), 1,71 - 1,63 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 305**

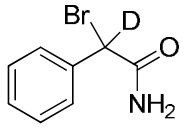
**2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d**

**Etapa 1: 2-Fenilacetamida-2,2-$d_2$**



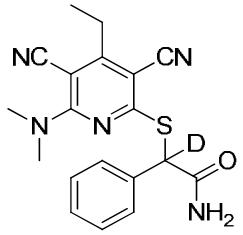
Un vial para microondas de 20 ml se cargó con 2-fenilacetamida (2 g, 14,80 mmol), $K_2CO_3$ (2,045 g, 14,80 mmol), $D_2O$ (10 ml, 553 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 30 minutos en un reactor de microondas. El análisis de CLEM indicó que la reacción estaba incompleta, por lo que la reacción se calentó a 120 ºC durante 15 minutos en un reactor de microondas. El análisis de CLEM indicó una buena conversión, con aprox. un 25 % de hidrólisis para el ácido. La reacción se vertió en cloroformo (50 ml), se separó y la capa acuosa se lavó con más cantidad de cloroformo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron para proporcionar 2-fenilacetamida-2,2-$d_2$ (1 g) en forma de un sólido de color blanco. El análisis de RMN $^1H$ indicó una incorporación de D de 94,5 %. Un vial para microondas de 20 ml se cargó con el sólido de color blanco anterior, $K_2CO_3$ (0,256 g, 1,850 mmol), $D_2O$ (10 ml, 553 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 ºC durante 15 minutos en un reactor de microondas. La reacción se vertió en cloroformo (50 ml), se separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró para proporcionar 2-fenilacetamida-2,2-$d_2$ (650 mg, 4,74 mmol, rendimiento de 32,0 %) en forma de un sólido de color blanco. El análisis de RMN $^1H$ indicó una incorporación de D de 99,3 %. CLEM m/z = 137,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-Bromo-2-fenilacetamida-2-d**




Una solución de 2-fenilacetamida-2,2-$d_2$ (400 mg, 2,92 mmol), N-bromosuccinimida (778 mg, 4,37 mmol) en diclorometano (32 ml) se dividió entre viales con tapón de rosca de 16 x 4 ml y se irradiaron con una luz LED Azul usando un reactor micro fotoquímico Aldrich (ALKIT001). Las reacciones se agitaron durante 75 minutos. El análisis de CLEM indicó una buena conversión, por lo que las reacciones se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en hexanos, columna de 25 g) para proporcionar 2-bromo-2-fenilacetamida-2-d (160 mg, 0,744 mmol, rendimiento de 26 %) en forma de un sólido de color naranja. CLEM m/z = 214,8, 216,9 $[M+H]^+$.

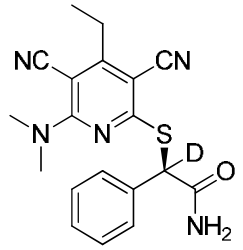
**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d**



A una solución de 2-bromo-2-fenilacetamida-2-d (46,3 mg, 0,215 mmol), 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 50 mg, 0,215 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (0,060 ml, 0,430 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante siete minutos, después la mezcla se vertió en $D_2O$ (5 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se filtró y se lavó con más $D_2O$ (5 ml), se secó en la bomba durante una hora, después en un horno de vacío durante una noche para proporcionar 70 mg de un sólido de color gris. El sólido de color gris se suspendió en $H_2O$ (5 ml) y se sometió a ultrasonidos y se filtró para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d (61 mg, 0,166 mmol, rendimiento de 77 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 367,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90-7,95 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,27-7,43 (m, 4H), 3,34 (s, 6H), 2,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Seis protones no observados.

**Ejemplo 308**

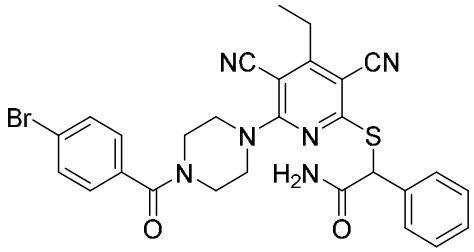
**(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d**



Se disolvió 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d (síntesis descrita en el ejemplo 305, etapa 3, aprox. 50 mg) en EtOH y se purificó por HPLC quiral (columna AD-H, 40:60 de Heptano:EtOH) para proporcionar (R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d (20 mg, 0,055 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Rotación óptica = –308 grad. (conc. = 0,117, MeOH). CLEM m/z = 367,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H), 3,34 (s, 6H), 2,76 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16-1,24 (m, 3H). Seis protones no observados.

**Ejemplo 310:**

**2-((6-(4-(4-Bromobenzoil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

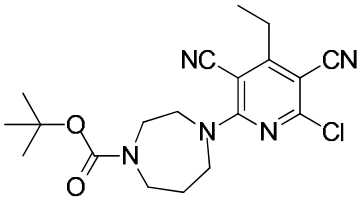


Una suspensión de 2-[(3,5-diciano-4-etil-6-piperazin-1-il-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 55, 18 mg, 0,04 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 4-bromobenzoílo (11 mg, 0,05 mmol) en DCM (0,5 ml) para dar una solución. Se añadió piridina (0,007 ml, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, se añadió más cloruro de 4-bromobenzoílo (3 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,13 ml). Después de 90 minutos más, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con HCl 2 M (10 ml), agua (10 ml), NaOH 2 M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera antes de secar a través de una frita hidrófoba. Después de concentración al vacío, la trituración del sólido con $Et_2O$ dio 2-[[6-[4-(4-bromobenzoil)piperazin-1-il]-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (24 mg, rendimiento de 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 587,1 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s a, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,54 - 7,31 (m, 8H), 5,51 (s, 1H), 4,23 - 3,85 (m, 4H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 1,21 (t a, J=7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 318:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

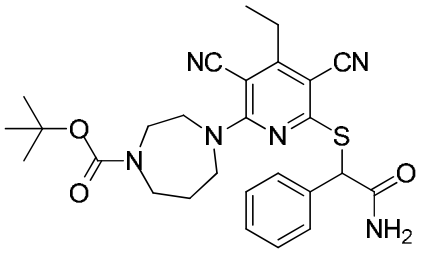
**Etapa 1: 4-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo:**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,17 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,834 g, 4,17 mmol), seguido de trietilamina (0,581 ml, 4,17 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

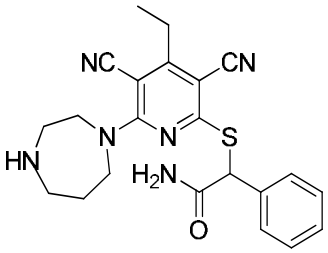
se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 390,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (415 mg, 3,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron carbonato potásico (502 mg, 3,63 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 604 mg, 2,423 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó en agua fría (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 521,4 $[M+H]^+$.

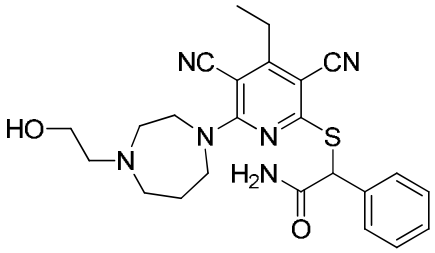
**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una solución agitada de 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,45 ml, 13,81 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto

se trituró con éter dietílico (2 x 40 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (600 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 421,4 $[M+H]^+$.

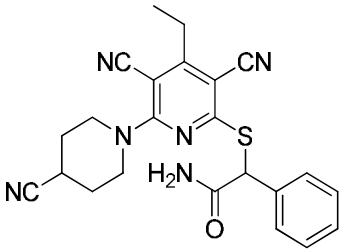
**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una solución agitada de 2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (300 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,294 ml, 2,107 mmol), seguido de 2-bromoetanol (65,8 mg, 0,527 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (80 mg, rendimiento de 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 465,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,49 (d a, J = 7,02 Hz, 2 H), 7,40-7,23 (m, 4 H), 5,51 (s, 1 H), 4,38 (t, J = 5,48 Hz, 1 H), 3,95-3,80 (m, 4 H), 3,47 (c, J = 5,92 Hz, 2 H), 2,88-2,72 (m, 4 H), 2,56-2,52 (m, 2 H), 2,52-2,42 (m, 2H), 1,89 (s a, 2 H), 1,21 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

**Ejemplo 319:**

**2-((3,5-Diciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

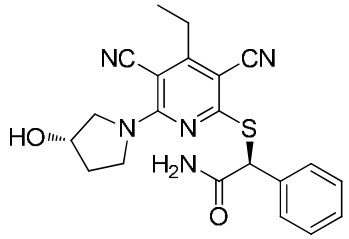


A una mezcla de 2-[(6-bromo-3,5-diciano-4-etil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 6, etapa 1, 40 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmol) en THF (2 ml) se añadió 4-cianopiperidina (0,01 ml, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó

durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y los extractos orgánicos se combinaron. Los extractos se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), y la filtración a través de una frita hidrófoba y la retirada de disolvente a presión reducida dio un residuo, que se trituró con $Et_2O$ y se secó al vacío a 50 ºC para proporcionar 2-[[3,5-diciano-6-(4-ciano-1-piperidil)-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida (38 mg, rendimiento de 89 %) en forma de un polvo de color naranja. CLEM m/z = 429,3 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,77 (c, J=7,7 Hz, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 320:**

**(S)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

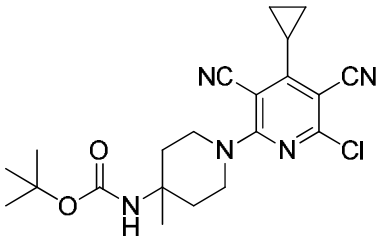



Se separó 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 168, etapa 3, 250 mg, 0,62 mmol) con HPLC quiral (columna Chiralpak-IC, HEX-EtOH (FA)) para dar (S)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (29 mg). CLEM m/z = 408,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,05 – 3,69 (m, 4H), 2,74 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 1,21 (c, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 321:**

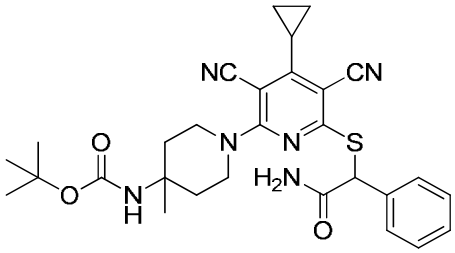
**2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



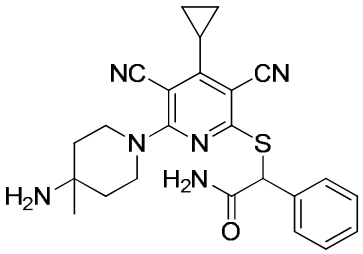
A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (333 mg, 1,400 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,400 mmol) y trietilamina (142 mg, 1,400 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto (620 mg) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 438,1 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: (1-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-mercaptopiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (620 mg) en DMF (4 ml) se añadió tioacetato potásico (204 mg, 1,789 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadió carbonato potásico (414 mg, 3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (516 mg, 2,249 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 1:2 de acetato de etilo: éter de petróleo) proporcionó (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (600 mg). CLEM m/z = 547,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido fórmico**

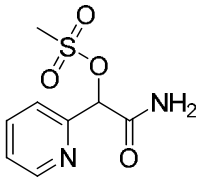


Se disolvió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg) en diclorometano (DCM) (10 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución se concentró y el residuo restante se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, sal de ácido fórmico (30 mg) en forma de un sólido de color pálido claro. CLEM m/z = 447,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,73 - 1,57 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,18-1,07 (m, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 2H).

**Ejemplo 322:**

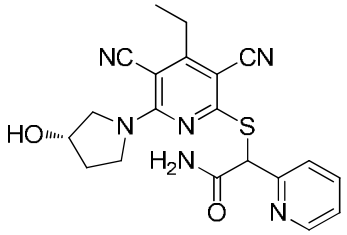
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida**

**Etapa 1: Metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-2-il)etilo**



A una solución agitada de 2-hidroxi-2-(piridin-2-il)acetamida (300 mg, 1,97 mmol) y $Et_3N$ (0,55 ml, 3,94 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (271 mg, 2,37 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-2-il)etilo (380 mg, rendimiento de 84 %) en forma de un sólido pálido. CLEM m/z = 230,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida**

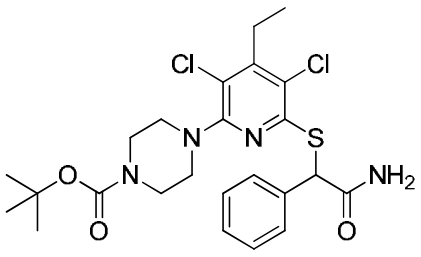


Una solución de tioacetato potásico (149 mg, 1,30 mmol), (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 168, etapa 1, 300 mg, 1,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(piridin-2-il)etilo (300 mg, 1,30 mmol) y $Et_3N$ (0,30 ml, 2,17 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante una columna de gel de sílice (eluída con 30/1 de DCM/MeOH) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida (120 mg, rendimiento de 27 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 408,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,83 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,18 – 5,04 (m, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,04 – 3,55 (m, 4H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,10 – 1,85 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 324

## 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

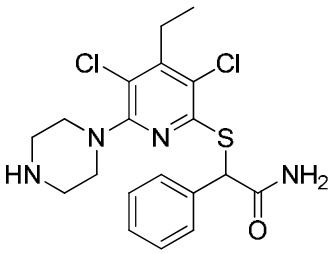
**Etapa 1: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-dicloro-4-etilpiridin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Se añadieron 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-fluoropiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 165, etapa 2, 100 mg, 0,184 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (49 mg, 0,263 mmol) a un vial y se suspendieron en dimetilsulfóxido (3 ml). La mezcla se

calentó a 90 ºC durante 20 horas y 140 ºC durante 4 horas. El precipitado se filtró para proporcionar 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-dicloro-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 mg). CLEM m/z = 525,1 $[M+H]^+$.

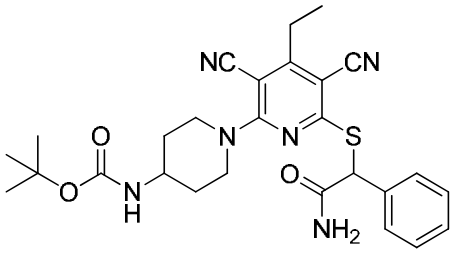
**Etapa 2: 2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



Se disolvió 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-dicloro-4-etilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (43 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, después se concentró soplando aire sobre la mezcla y se purificó por HPLC Gilson básica (20-80 % de agua con 0,1 % de $NH_4OH$/Acetonitrilo). Las fracciones deseadas se concentraron y se criodesecaron para proporcionar 2-((3,5-dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (22 mg, 0,051 mmol, rendimiento de 63 %). CLEM m/z = 425,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85 (s, 1 H), 7,47-7,59 (m, 2 H), 7,22-7,40 (m, 4 H), 5,50 (s, 1 H), 3,08-3,22 (m, 4 H), 2,74-2,88 (m, 6 H), 1,09 (t, J = 7,48 Hz, 3 H). Un protón no se observó.

**Ejemplo 328**

**(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



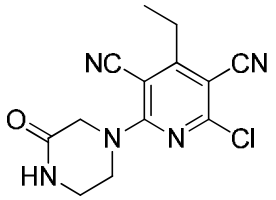
A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,327 mmol) en etanol (2 ml) a -20 ºC se añadió una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (292 mg, 1,460 mmol) en etanol (2,5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 30 minutos, después se calentó a 0 ºC y después se añadieron el tioacetato potásico (227 mg, 1,991 mmol) y $Et_3N$ (0,462 ml, 3,32 mmol) a la mezcla de reacción junto con más etanol (5 ml). Después, la mezcla de reacción heterogénea

se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 608 mg, 2,65 mmol). La reacción se continuó agitando a 20 ºC durante 2,5 horas, después la temperatura de reacción se elevó a 40 ºC y la reacción se agitó durante 2,5 horas a 40 ºC. La mezcla heterogénea se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOH, agua, EtOH y después $Et_2O$. Después, el material aislado se secó en el horno de vacío para producir (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (520 mg). CLEM m/z = 521,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 4H), 6,96 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,45 (d, J = 10,65 Hz, 2H), 3,61 (s a, 1H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,75 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 10,39 Hz, 2H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 329:**

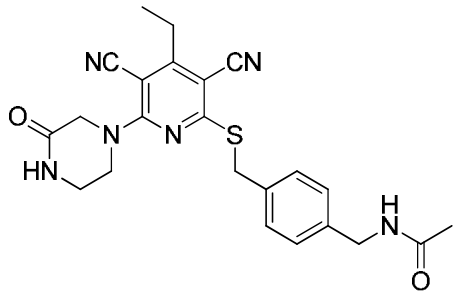
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio) metil) bencil) acetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo:**




A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 700 mg, 3,10 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (0,432 ml, 3,10 mmol), seguido de piperazin-2-ona (310 mg, 3,10 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (800 mg) en forma de un semisólido. CLEM m/z = 287,9 $[M-H]^-$.

**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil) acetamida**

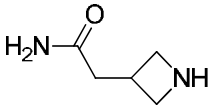


A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (250 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió tioacetato potásico (181 mg, 1,584 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron carbonato potásico (219 mg, 1,584 mmol) y N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (652 mg) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3-4 % de metanol en DCM) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (230 mg, rendimiento de 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 449,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 8,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,11 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,33 Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 5,70 Hz, 2 H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2 H), 2,79 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,31-1,16 (m, 3 H).

## Ejemplo 330:

## 2-((6-(3-(2-Amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

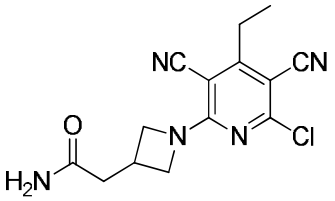
**Etapa 1: Hidrocloruro de 2-(azetidin-3-il)acetamida**



A una solución de 3-(2-amino-2-oxoetil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,6 g ) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20,00 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el material restante se trituró con éter dietílico (20 ml), se filtró y se secó para proporcionar hidrocloruro de 2-(azetidin-3-il)acetamida (600 mg ) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 8,15 (s, 4H), 4,41 – 4,32 (m, 1H),

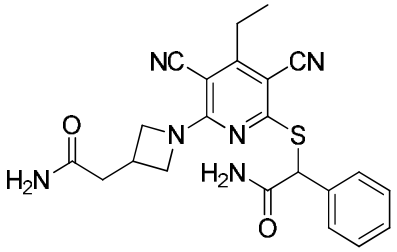
4,15 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 2H).

**Etapa 2: 2-(1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 800 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidrocloruro de 2-(azetidin-3-il)acetamida (505 mg) y agua (10 ml), seguido de bicarbonato sódico (282 mg, 3,35 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, eluyendo con 100 % de EtOAc) para proporcionar 2-(1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida (280 mg), en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 304,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-(3-(2-Amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

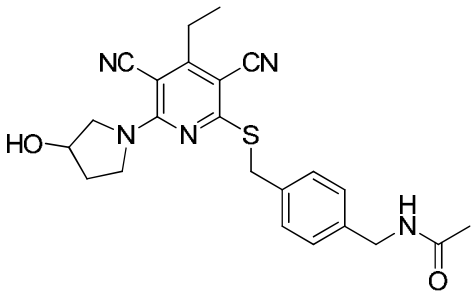


A una solución de 2-(1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida (250 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se añadió tioacetato potásico (146 mg, 1,281 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, se añadió carbonato potásico (133 mg, 0,960 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 177 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó en agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM) para obtener 2-((6-(3-(2-amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (170 mg) en forma de un sólido de color pardo oscuro. El sólido de color pardo se disolvió en 10 % de MeOH en DCM (50 ml), y se añadió carbón vegetal (500 mg). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 5 minutos, se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con 10 % de MeOH en DCM (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((6-(3-(2-amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (140 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 435,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 7,53-7,48 (m, 2 H), 7,40-7,27 (m, 4 H), 7,24 (s, 1 H), 6,86 (s a, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 4,54 (s a, 2 H), 4,12 (s a, 2 H), 3,06-2,96 (m, 1 H), 2,68 (c, J = 7,67 Hz, 2 H), 2,56-2,51 (m, 2 H), 1,17 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

**Ejemplo 331:**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



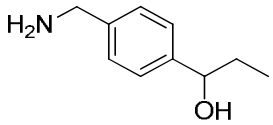

A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 370, Etapa 1, 250 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió tioacetato potásico (100 mg, 0,880 mmol) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, después se añadió carbonato potásico (122 mg, 0,880 mmol), seguido de N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (577 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM) para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido de color pardo se disolvió en 10 % de MeOH en DCM (50 ml), se añadió carbón vegetal (500 mg) y la mezcla resultante calentó a 50 ºC durante 5 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con 10 % de MeOH en DCM (40 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar

N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (162 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 436,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 3H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 2,76 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 332

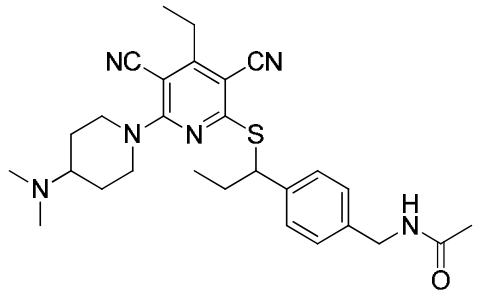
## N-(4-(1-(3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-iltio)propil)bencil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

**Etapa 1: 1-(4-(Aminometil)fenil)propan-1-ol**



A una solución de 4-propionilbenzonitrilo (3,6 g, 22,62 mmol) en THF (150 ml) se añadió LAH (1,717 g, 45,2 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, 1-(4-(aminometil)fenil)propan-1-ol (3,6 g). CLEM m/z = 166,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-(4-(1-(3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-iltio)propil)bencil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético**



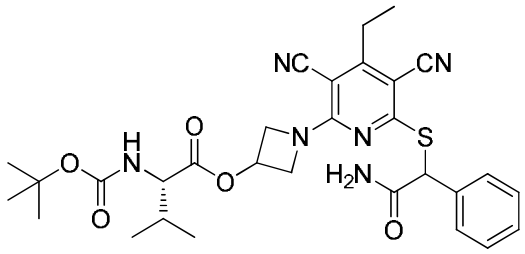
A una solución de 1-(4-(aminometil)fenil)propan-1-ol (3,6 g, 21,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió anhídrido acético (8,90 g, 87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. A este residuo se añadió

tolueno (50 ml) y reactivo de Lawesson (1,951 g, 4,82 mmol). La mezcla se agitó a 110 ºC durante una noche. La mezcla resultante se enfrió y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/ acetato de etilo = 2:1) para proporcionar un residuo. A una solución de 2-cloro-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (1,423 g, 4,48 mmol) y carbonato potásico (1,238 g, 8,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió a temperatura ambiente el residuo de antes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC prep. para dar N-(4-(1-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)propil)bencil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (6 mg). CLEM m/z = 505,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,28 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,01-5,55 (m, 2H), 4,80 - 4,63 (m, 2H), 4,55 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 15,4, 7,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,07 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,86 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,15 - 2,02 (m, 6H), 1,76 (tdd, J = 20,6, 13,0, 7,6 Hz, 1H), 1,49 (dd, J = 21,3, 12,8 Hz, 1H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 333:

## 2-Amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo

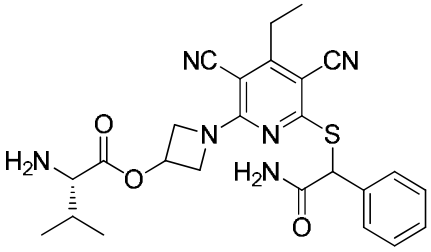
**Etapa 1: 2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo**




A una solución de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (231 mg, 0,945 mmol) y ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (437 mg, 1,891 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió trietilamina (0,132 ml, 0,945 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 0 ºC. Después, se añadieron 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 146, etapa 2, 400 mg, 0,945 mmol) y DMAP (116 mg, 0,945 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (250 mg) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 593,4 $[M+H]^+$.

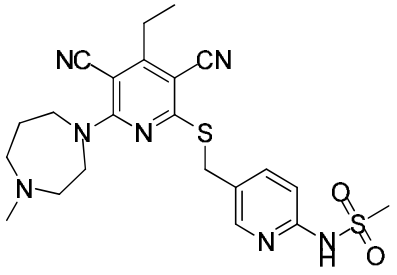
**Etapa 2:** 2-Amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo



A una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (250 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2 ml, 8,00 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por SFC prep. para proporcionar 2-amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo (20 mg). CLEM m/z = 493,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s a, 1 H), 7,51 (d a, J = 7,23 Hz, 2 H), 7,41-7,23 (m, 4 H), 5,57 (s, 1 H), 5,29 (s a, 1 H), 4,80 (s a, 2 H), 4,36 (s a, 2 H), 3,23-3,19 (m, 1 H), 2,70 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 1,92 (d a, J = 6,58 Hz, 3 H), 1,24 (s a, 1 H), 1,18 (t a, J = 7,56 Hz, 3 H), 0,82-0,97 (m, 6H).

**Ejemplo 335**

**N-(5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)piridin-2-il)metanosulfonamida**

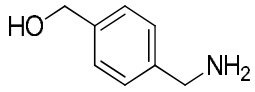


A 0 ºC, a la solución de 2-(((6-aminopiridin-3-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 300, 60 mg, 0,147 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de mesil-Cl (0,025 ml, 0,321 mmol) en THF (0,5 ml), después se añadió gota a gota TEA (0,062 ml, 0,442 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió más mesil-Cl (0,008 ml, 0,102 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (20-60 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)piridin-2-il)metanosulfonamida (16 mg, 0,033 mmol, rendimiento de 22 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 486,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,87 - 1,97 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (s a, 2 H), 2,59 - 2,70 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,82 - 3,97 (m, 4 H), 4,46 (s, 2 H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,79 (s a, 1 H).

## Ejemplo 336:

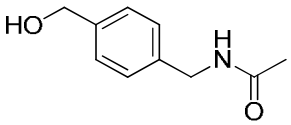
## 2-(6-(4-(Acetamidometil)benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: (4-(Aminometil)fenil)metanol**



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (7,07 g, 186 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) agitada al aire a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de 4-cianobenzoato de metilo (10 g, 62,1 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 15 horas y después se enfrió a 0 ºC y se inactivó mediante la adición lenta de agua (7 ml), 15 % de NaOH (7 ml) y agua (21 ml). El precipitado resultante se agitó durante 30 minutos más y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar (4-(aminometil)fenil)metanol (6,8 g, rendimiento de 80 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM m/z = 138,0 $[M+H]^+$.

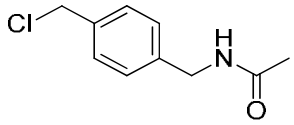
**Etapa 2: N-(4-(Hidroximetil)bencil)acetamida**



A una solución de (4-(aminometil)fenil)metanol (6,8 g, 49,6 mmol) y trietilamina (20,73 ml, 149 mmol) en diclorometano (150 ml) agitada al aire a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de anhídrido acético (5,57 g, 54,5 mmol) en diclorometano (150 ml) durante 5 minutos. La

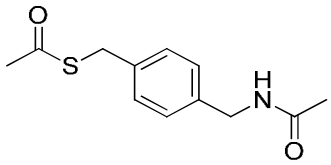
mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar N-(4-(hidroximetil)bencil)acetamida (6,5 g, rendimiento de 73 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 180,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: N-(4-(Clorometil)bencil)acetamida**



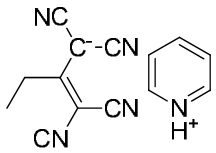
A una solución de N-(4-(hidroximetil)bencil)acetamida (6,5 g, 36,3 mmol) y trietilamina (7,58 ml, 54,4 mmol) en diclorometano (15 ml) agitada al aire a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (4,15 g, 36,3 mmol) en diclorometano (15 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluída con MeOH-DCM = 0-2,5 %) para proporcionar N-(4-(clorometil)bencil)acetamida (5,3 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 198,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: Etanotioato de S-4-(acetamidometil)bencilo**



A una solución de N-(4-(clorometil)bencil)acetamida (2,96 g, 14,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se añadió etanotioato potásico (1,88 g, 16,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar etanotioato de S-4-(acetamidometil)bencilo (3,4 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 238,0 $[M+H]^+$.

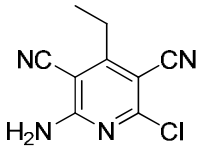
**Etapa 5: (E)-1,1-Diciano-2-(ciano(isociano)metileno)butan-1-uro de piridin-1-io**



A una solución de malononitrilo (25 g, 378 mmol) y 1,1,1-trietoxibutano (40 g, 210 mmol) en piridina (16 ml) se agitó al aire a 20 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró, se añadió EtOAc y el sólido se filtró para obtener (E)-1,1-

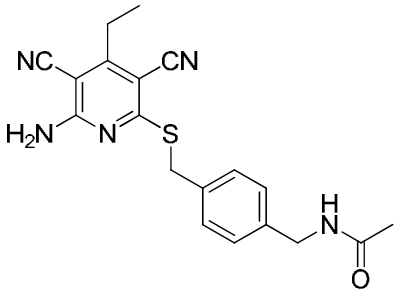
diciano-2-(ciano(isociano)metileno)butan-1-uro de piridin-1-io (10 g, 19 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,93 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,62 – 8,54 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 7,7; 6,6 Hz, 1H), 2,33 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Etapa 6: 2-Amino-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



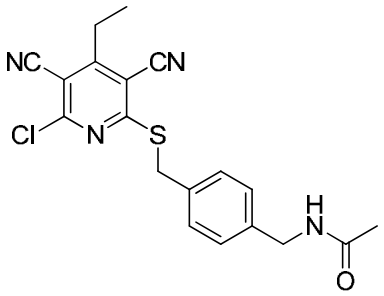
Una solución de ácido clorhídrico concentrado (67,0 ml) y (E)-1,1-diciano-2-(ciano(isociano)metileno)butan-1-uro de piridin-1-io (10 g, 40,1 mmol) en acetona (100 ml) se agitó a 50 ºC durante 16 horas. La mezcla de color pardo oscuro se enfrió y el sólido precipitado se filtró para obtener 2-amino-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (7 g, 84 %). CLEM m/z = 205,2 $[M-H]^-$.

**Etapa 7: N-(4-((6-Amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida**



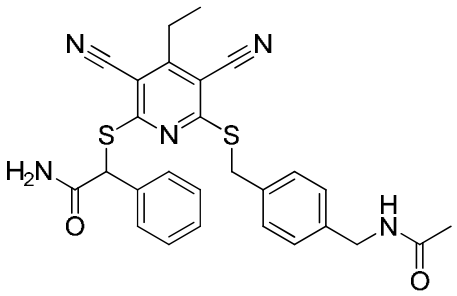
A una solución de etanotioato de S-4-(acetamidometil)bencilo (3,4 g, 14,33 mmol) en metanol (30 ml) agitada al aire a 0 ºC se añadió una solución de metóxido sódico (0,77 g, 14,33 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml). A la solución se añadió 2-amino-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (2,96 g, 14,33 mmol) y trietilamina (3,99 ml, 28,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar N-(4-((6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida (3,4 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 365,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 8: N-(4-((6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida**



A una solución de cloruro de cobre (II) (806 mg, 6 mmol) en $CH_3$-CN (10 ml) agitada a 0 ºC se añadió una solución de nitrito de *terc*-butilo (618 mg, 6 mmol) en $CH_3$-CN (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió una solución de N-(4-((6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida (730 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 horas. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar N-(4-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida (345 mg, rendimiento de 45 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 384,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 9: 2-(6-(4-(Acetamidometil)benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenil acetamida**



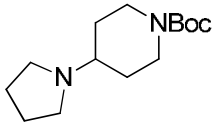
A una solución de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 188 mg, 0,90 mmol) en metanol (10 ml) agitada al aire a 0 ºC se añadió una solución de metóxido sódico (33 % en peso en metanol, 0,15 ml, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Después de la concentración, el residuo se disolvió en DMF y a la mezcla se añadieron N-(4-(((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (345 mg, 0,90 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (15 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml x 2) y salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 2-(6-(4-(acetamidometil)benciltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida (105 mg, 22 %) en forma de un sólido de color

blanco. CLEM m/z = 515,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 5H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,67 – 4,55 (m, 2H), 4,25 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 337:**

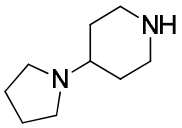
**4-Etil-2-((4-(piridin-3-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

**Etapa 1: 4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



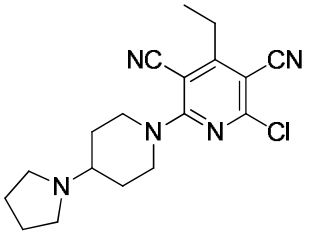

Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,49 g, 27,5 mmol) y pirrolidina (1,78 g, 25,03 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (10,61 g, 50,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó al aire a 20 ºC durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con 0-5 % de MeOH-DCM) para proporcionar 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 49 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM m/z = 255,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(Pirrolidin-1-il)piperidina**



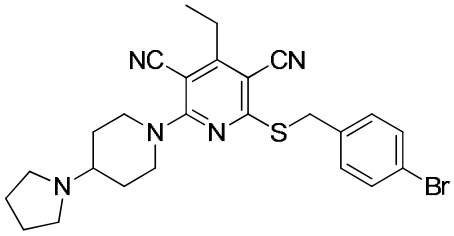

A una solución de 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 12,19 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en MeOH (5 ml, 33 %). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 3 horas, después se concentró para dar 4-(pirrolidin-1-il)piperidina, 2 Hidrocloruro (3 g). CLEM m/z = 155,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



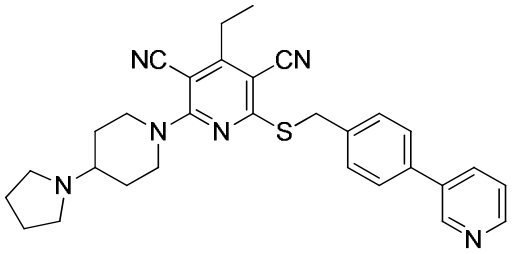
A una solución de sal de di-HCl de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (3 g, 13,21 mmol) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,99 g, 13,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió gota a gota trietilamina (4,01 g, 39,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con 0-1 % de MeOH-DCM) para dar 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (3 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 343,6 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((4-Bromobencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




Una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (3 g, 8,72 mmol), trietilamina (1,324 g, 13,09 mmol) y (4-bromofenil)metanotiol (1,95 g, 9,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 18 horas, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluída con 0-1 % de MeOH-DCM) para dar 2-((4-bromobencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 56 %). CLEM m/z = 509,8 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 4-Etil-2-((4-(piridin-3-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

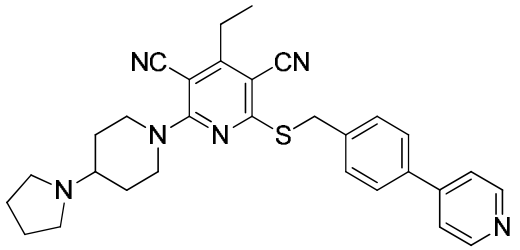



A una solución de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) diclorometano (71 mg, 0,01 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (58 mg, 0,47 mmol) y 2-((4-bromobencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una solución de carbonato sódico (156 mg, 1,47 mmol) en agua (2 ml) a 20 ºC. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar

4-etil-2-((4-(piridin-3-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (117 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 508,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,9; 4,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,20 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,85 – 2,45 (m, 4H), 2,20 – 1,67 (m, 9H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 338:**

**4-Etil-2-((4-(piridin-4-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

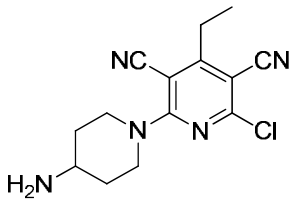



A una solución de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) diclorometano (50 mg, 0,07 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (101 mg, 0,82 mmol) y 2-((4-bromobencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 337, etapa 4, 350 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una solución de carbonato sódico (109 mg, 1,03 mmol) en agua (2 ml) a 20 ºC. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar 4-etil-2-((4-(piridin-4-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (118 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 508,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,66 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,18 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,99 – 2,50 (m, 6H), 2,18 – 1,70 (m, 9H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

**Ejemplo 339:**

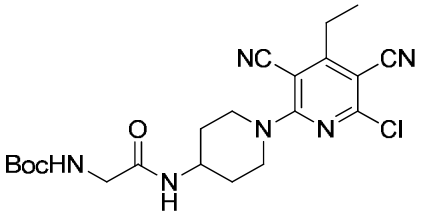
**Hidrocloruro de 2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida**

**Etapa 1: 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro**



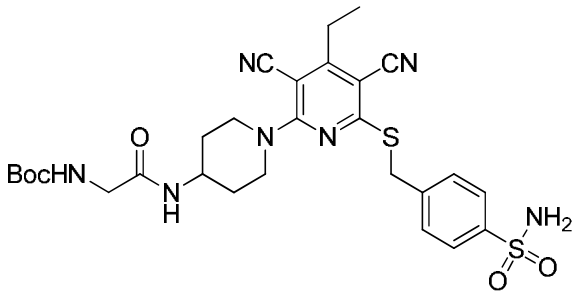
A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 81, etapa 1, 1,5 g, 3,57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (12 ml, 48,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró por completo y el residuo se lavó con éter dietílico (2 x 30 ml) para proporcionar 2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (1,03 g, 3,12 mmol, rendimiento de 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 290,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2-((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**



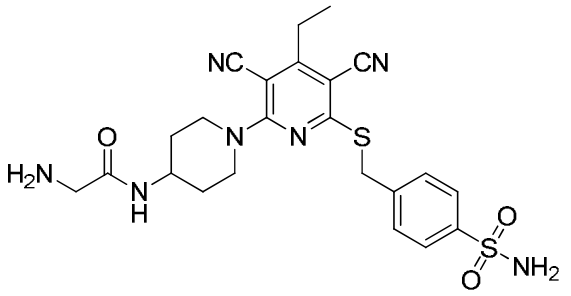
A una solución de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (1 g, 3,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron HATU (1,748 g, 4,60 mmol), diisopropiletilamina (1,071 ml, 6,13 mmol) y ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,537 g, 3,07 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se concentraron para proporcionar (2-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (1,7 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 447,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (2-((1-(3,5-Diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il) piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (2-((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,7 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió tioacetato potásico (0,308 g, 2,70 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron carbonato potásico (0,372 g, 2,70 mmol) y 4-(bromometil)bencenosulfonamida (0,337 g, 1,348 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 30-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (2-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (420 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 614,5 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: Hidrocloruro de 2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida**

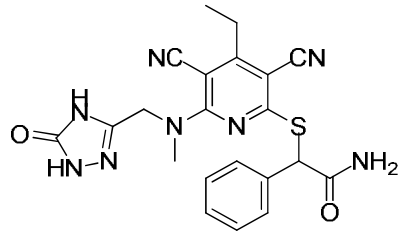


A una solución agitada de (2-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,4 g) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M, 1,4-dioxano, 0,332 ml, 1,328 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 20 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas. Se añadió éter dietílico (20 ml) a la reacción y la mezcla se filtró para proporcionar hidrocloruro de 2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil) tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida (0,230 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 514,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,50 (s a, 1 H), 8,05 (s a, 3 H), 7,78 (d, J = 8,55 Hz, 2 H), 7,59 (d, J =

8,55 Hz, 2 H), 7,34 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,34 (d a, J = 13,59 Hz, 2 H), 3,99 (s a, 1 H), 3,54 (s a, 2 H), 3,41 (t a, J = 11,62 Hz, 2 H), 2,77 (c, J = 7,31 Hz, 2 H), 1,91 (d a, J = 10,74 Hz, 2 H), 1,48 (c, J = 9,72 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

**Ejemplo 340**

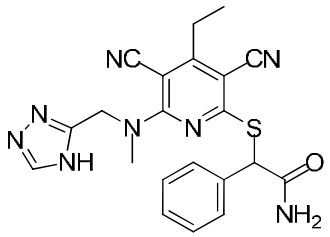
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



La primera mezcla de reacción de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 112 mg, 0,535 mmol) y $NaBH_4$ (36,8 mg, 0,973 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 60 ºC durante 25 minutos (las burbujas se detuvieron), después se enfrió. A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió lentamente la solución de suspensión de 3-((metilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, Hidrocloruro (91 mg, 0,535 mmol) y TEA (0,136 ml, 0,973 mmol) en DMF (2,5 ml). Esta segunda mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las primera y segunda mezclas de reacción se combinaron, después se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se purificó por HPLC FI (5-30 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (44 mg, 0,098 mmol, rendimiento de 20 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 449,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,79 (c, J=7,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 3 H), 4,68 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 4 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 11,42 (s, 2 H).

**Ejemplo 341**

**2-((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

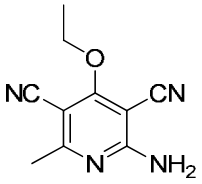


La primera mezcla de reacción de etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 112 mg, 0,535 mmol) y $NaBH_4$ (36,8 mg, 0,973 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 60 ºC durante 25 minutos (las burbujas se detuvieron), después se enfrió. A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 110 mg, 0,487 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió lentamente la suspensión de N-metil-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina, Hidrocloruro (84 mg, 0,535 mmol) y TEA (0,136 ml, 0,973 mmol) en DMF (2,5 ml). Esta segunda mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las primera y segunda mezclas de reacción se combinaron, después se agitaron durante una hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (10-40 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar 2-((6-(((4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (75 mg, 0,173 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 433,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 4,91 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 5,35 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H), 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,44 (s a, 1 H).

## Ejemplo 342

## 2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

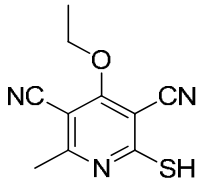
**Etapa 1: 2-Amino-4-etoxi-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadieron 2-amino-6-cloro-4-etoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 192, etapa 1, 370 mg, 1,662 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,35 ml, 2,504 mmol), carbonato de cesio (1820 mg, 5,59 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$ (127 mg, 0,156 mmol) a un vial de microondas y se suspendieron en 1,4-dioxano (18 ml):agua (1,00 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 90 ºC. Se filtraron a través de una capa de Celite® y el filtrado se sometió a tratamiento con

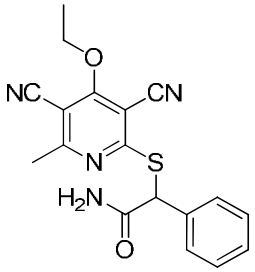
salmuera y EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a un residuo. Este residuo se purificó en una columna C18 Ac. usando Cromatografía Isco de fase inversa (0-60-70-100 % de $NH_4OH$ ac. al 0,1 %/Acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-amino-4-etoxi-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (95 mg, 0,470 mmol, rendimiento de 28 %). CLEM m/z = 203,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-Etoxi-2-mercapto-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**




Se suspendieron 2-amino-4-etoxi-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (87 mg, 0,430 mmol) y cloruro de cobre (II) (124 mg, 0,922 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se calentó a 50 ºC. Se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,13 ml, 0,987 mmol) a la mezcla calentada y la suspensión se dejó en agitación a 60 ºC durante 30 minutos. Se enfrió a 0 ºC y se diluyó con EtOAc y salmuera. Se extrajo con EtOAc (4x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para producir un residuo. Se añadió tioacetato potásico (102 mg, 0,893 mmol) y se suspendieron en EtOH (15 ml) junto con TEA (0,070 ml, 0,502 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 25 minutos. Las sales indeseadas se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a un residuo que se purificó en una Columna C18 Ac. usando Cromatografía Isco de fase inversa (0-65-100 % de $NH_4OH$ ac. al 0,1 %/Acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-etoxi-2-mercapto-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (65 mg, pureza de 78 %). CLEM m/z = 242,4 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida**



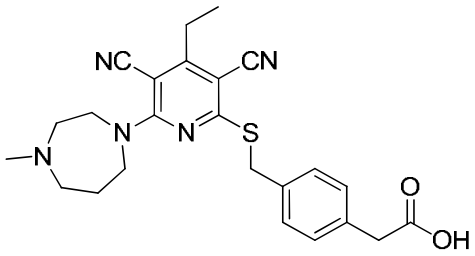

Se suspendieron 4-etoxi-2-mercapto-6-metilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (65 mg, pureza 78 %), 2-cloro-2-fenilacetamida (46 mg, 0,271 mmol) y bicarbonato sódico (95 mg, 1,131 mmol) en

N,N-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El material se añadió directamente a una columna Isco C18 de FI para purificación. (0-55-100 % de $NH_4OH$ ac. al 0,1 %/Acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida (34 mg). CLEM m/z = 353,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,52-7,60 (m, 2 H), 7,27-7,42 (m, 4 H), 5,72 (s, 1 H), 4,72 (c, J = 6,84 Hz, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,39 (t, J = 6,97 Hz, 3 H).

**Ejemplo 343**

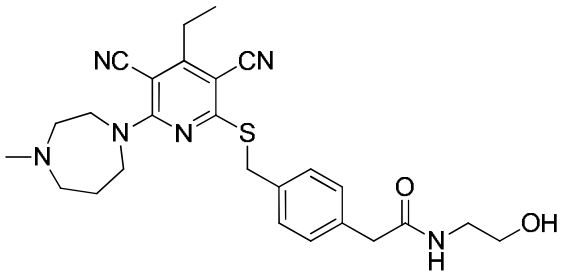
**2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida**

**Etapa 1: Ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético**




A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 232 mg, 0,770 mmol) y $Et_3N$ (0,107 ml, 0,770 mmol) en cloroformo (1 ml) a 0 ºC se añadió una solución de ácido 2-(4-(bromometil)fenil)acético (141 mg, 0,616 mmol) en cloroformo (2,5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante una noche. Después de agitar durante una noche a 0 ºC, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (126 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 450,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida**

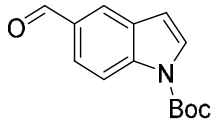


A una solución de ácido 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)acético (50 mg, 0,111 mmol) en N, N-dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (44 mg, 0,116 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, momento en el que se añadió etanolamina (7,2 µl, 0,119 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se controlaba el progreso por CLEM. Después de 4 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 2-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida (41 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 493,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,06 (t, J = 5,45 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 7,15-7,25 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 4,69 (t, J = 5,45 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,36-3,42 6 (m, 4H), 3,10 (c, J = 6,08 Hz, 2H), 2,78 (c, J = 7,60 Hz, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,48 (d, J = 5,58 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 344:

## 2-(((1H-Indol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo

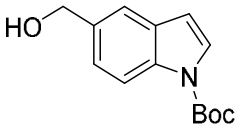
**Etapa 1: 5-Formil-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 1H-indolo-5-carbaldehído (2,5 g, 17,22 mmol), trietilamina (4,36 g, 43,1 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,021 g, 0,172 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,021 g, 0,172 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para

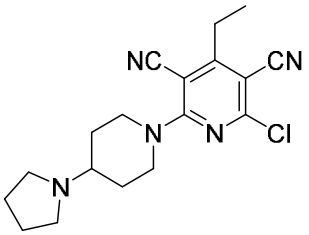
proporcionar 5-formil-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,96 g, 12,06 mmol, rendimiento de 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 246,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 5-(Hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo**



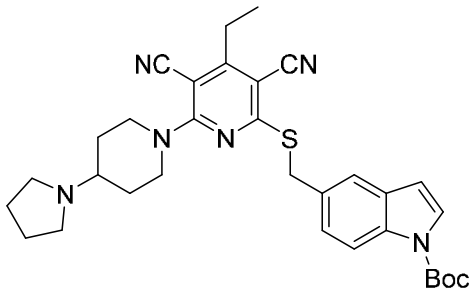

A una solución de 5-formil-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 12,23 mmol) en metanol (30 ml) se añadió tetrahidroborato sódico (0,463 g, 12,23 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 horas, después durante una noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (40 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 10,11 mmol, rendimiento de 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 270,3 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



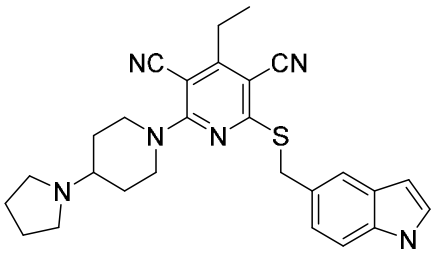

A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 500 mg, 2,21 mmol) y trietilamina (336 mg, 3,32 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 4-(pirrolidin-1il)piperidina (341 mg, 2,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con 1/20 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (620 mg, 1,80 mmol, rendimiento de 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 344,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 5-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo**




A una solución de 5-(hidroximetil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 11,32 mmol), trietilamina (1,719 g, 16,98 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,297 g, 11,32 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (3,1 g). A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (620 mg, 1,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (247 mg, 2,16 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, el aceite de color amarillo anterior (645 mg) y trietilamina (456 mg, 4,51 mmol) se añadieron a la reacción y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con 1/20 de MeOH de etilo/DCM) para proporcionar 5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (340 mg, 0,60 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 571,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-(((1H-Indol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

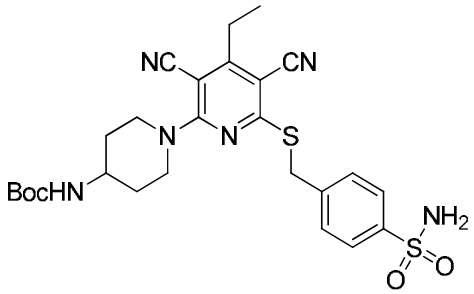



Una solución de 5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) se calentó a reflujo. Después, se añadió ácido trifluoroacético (0,016 ml, 0,21 mmol) a la reacción y la mezcla se

calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH de la solución se ajustó a 10~11 con $Na_2CO_3$. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-(((1H-indol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (30 mg, 0,06 mmol, rendimiento de 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 471,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,62 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,26 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,42 (s, 1H), 2,04 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 4H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

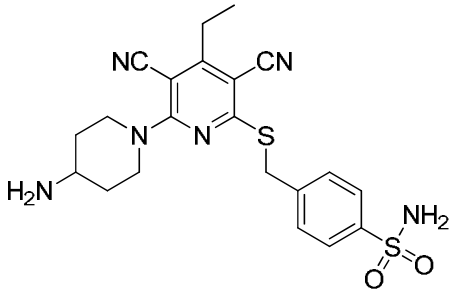
## Ejemplo 345:
## 4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil) bencenosulfonamida

**Etapa 1: (1-(3,5-Diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el Ejemplo 81, etapa 1, 1,5 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (0,659 g, 5,77 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió carbonato potásico (1,063 g, 7,69 mmol) y 4-(bromometil)bencenosulfonamida (0,962 g, 3,85 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200, eluída con 30-40 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (750 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 557,0 $[M+H]^+$.

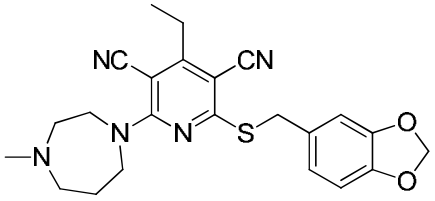
**Etapa 2: 4-(((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil) bencenosulfonamida**



A una solución agitada de (1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-sulfamoilbencil)tio)piridin-2-l)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencenosulfonamida (150 mg, rendimiento de 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 457,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$, intercambio de $D_2O$) δ ppm 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,56 (s, 2 H), 4,38 - 4,31 (m, 2 H), 3,30 - 3,24 (m, 2 H), 2,93 - 2,83 (m, 1 H), 2,76 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 1,80 (dd a, J = 13,26, 3,62 Hz, 2 H), 1,30 - 1,17 (m, 5 H). Cuatro protones no observados.

**<u>Ejemplo 346</u>**

**<u>2-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo</u>**



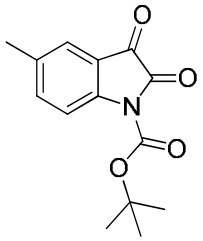
Una solución de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanol (60 mg, 0,394 mmol) en éter dietílico (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,029 ml, 0,394 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,394 mmol) y se agitó durante 2 horas, después se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con cloroformo. A una solución del residuo en cloroformo (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,394 mmol), seguido de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 149 mg, 0,394 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La cromatografía en gradiente sobre gel de sílice usando 0 % de metanol/0 % de $NH_4OH$ en

diclorometano a 5 % de metanol/1 % de $NH_4OH$ en diclorometano como eluyente, seguido de cristalización en éter dietílico dio 2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (34 mg, rendimiento de 20 %). CLEM m/z 436,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOH-$d_4$) δ ppm 1,32 (t, 3 H), 2,01-2,14 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,59-2,69 (m, 2 H), 2,73-2,82 (m, 2 H), 2,87-2,97 (m, 2 H), 3,94-4,06 (m, 4 H), 4,44 (s, 2 H), 5,95 (s, 2 H), 6,74-6,82 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H).

## Ejemplo 347

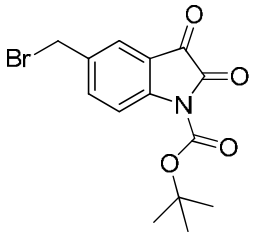
## 2-(((3,3-Dimetoxi-2-oxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: 5-Metil-2,3-dioxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una mezcla de 5-metilindolina-2,3-diona (5,15 g, 32,0 mmol) y Boc-anhídrido (7,67 g, 35,2 mmol) en THF (50 ml) a 20 ºC se añadió DMAP (0,10 g, 0,819 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se evaporó a un sólido de color amarillo, que se suspendió en éter dietílico. El sólido se recogió y se lavó con heptano para dar 5-metil-2,3-dioxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, rendimiento de 54 %). CLEM m/z = 284,0 $[M+Na]^+$.

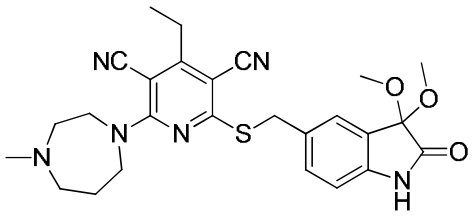
**Etapa 2: 5-(Bromometil)-2,3-dioxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Una mezcla de 5-metil-2,3-dioxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,25 g, 16,27 mmol), NBS (3,2 g, 17,98 mmol) y peróxido de benzoílo (30 mg, 0,124 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml, 207 mmol) se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla se concentró directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente usando 100 % de heptano a 100 % de diclorometano como eluyente para dar 5-

(bromometil)-2,3-dioxoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 9,11 mmol, rendimiento de 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z 362,0 $[M+Na]^+$.

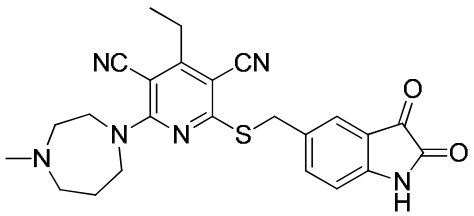
**Etapa 3: 2-(((3,3-Dimetoxi-2-oxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 69, etapa 1, 177 mg, 0,470 mmol) y trietilamina (0,197 ml, 1,411 mmol) en cloroformo (25 ml) se agitó sobre un baño salino con hielo, se trató gota a gota con 5-(bromometil)-2,3-dioxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,470 mmol) en cloroformo (25 ml) y se agitó durante una noche, dejando que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. La solución se evaporó a un pequeño volumen y se purificó por cromatografía en gradiente sobre gel de sílice usando diclorometano a 25 % de etanol, 1 % de metanol, 1 % de amoniaco en acetato de etilo. El producto eluído se concentró y a una solución del residuo en cloroformo (5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml, 99 mmol). La solución se agitó durante una noche y se purificó por cromatografía en gradiente de fase inversa usando 30-80 % de acetonitrilo-1 % de amoniaco en agua para dar 2-(((3,3-dimetoxi-2-oxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (55 mg, rendimiento de 23 %). CLEM m/z = 507,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 1,32 (t, J = 7,60 Hz, 3 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,57 - 2,66 (m, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,50 (s, 6 H), 3,98 (d, J = 5,83 Hz, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 6,83 - 6,91 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H).

## Ejemplo 348

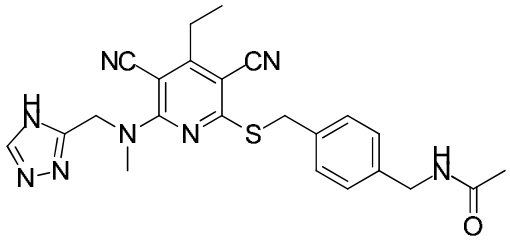
## 2-(((2,3-Dioxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



También se aisló de la reacción anterior (ejemplo 347, etapa 3) 2-(((2,3-dioxoindolin-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (12 mg, 0,026 mmol, rendimiento 6 %). CLEM m/z = 461,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) □ ppm 1,32 (t, 3 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,65 - 2,73 (m, 2 H), 2,75 - 2,86 (m, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 3,95 - 4,03 (m, 4 H), 4,51 (s, 2 H), 6,83 - 6,97 (m, 1 H), 7,35 - 7,69 (m, 2 H).

**Ejemplo 349**

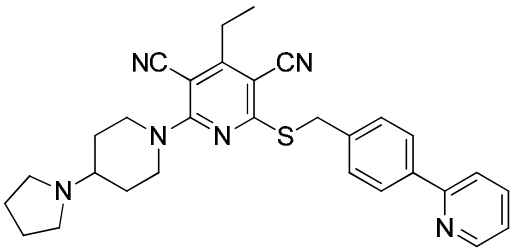
**N-(4-(((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida**



La primera mezcla de reacción de N-(4-(bromometil)bencil)acetamida (130 mg, 0,535 mmol) y tioacetato potásico (72,2 mg, 0,633 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 60 ºC durante 20 minutos. Después se añadió $NaBH_4$ (36,8 mg, 0,973 mmol) y se agitó a 60 ºC durante 20 minutos más. A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2,110 mg, 0,487 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió lentamente una solución de suspensión de N-metil-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina, Hidrocloruro (84 mg, 0,535 mmol) y TEA (0,136 ml, 0,973 mmol) en DMF (2,0 ml). La segunda mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La primera y segunda mezclas de reacción se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más TEA (0,136 ml, 0,973 mmol) y se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC FI (10-40 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((6-(((4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (55 mg, 0,119 mmol, rendimiento de 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 461,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,78 (c, J=7,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 3 H), 4,21 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 7,17 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,33 (d, J = 5,8 Hz, 2 H). Un protón no observado.

**Ejemplo 350:**

**4-Etil-2-((4-(piridin-2-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

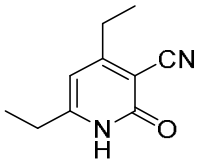


A una solución de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (418 mg, 1,65 mmol), acetato potásico (202 mg, 2,06 mmol), 2-((4-bromobencil)tio)-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 337, etapa 4, 700 mg, 1,37 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) diclorometano (100 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 15 horas en una atmósfera de argón. Se añadieron carbonato potásico (284 mg, 2,06 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) diclorometano (100 mg, 0,14 mmol), agua (2 ml) y 2-cloropiridina (234 mg, 2,06 mmol) a la solución. La reacción se agitó durante 18 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón, después se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. para dar 4-etil-2-((4-(piridin-2-il)bencil)tio)-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (41 mg, rendimiento de 6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM m/z = 508,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 4,55 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,21 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,90 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,72 – 2,52 (m, 4H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 4H), 1,68 – 1,57 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 351:

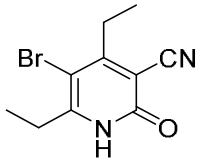
## 2-((3,5-Diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 4,6-Dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo**



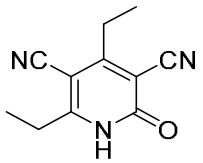
Se añadió KOH (2,408 g, 42,9 mmol) a una mezcla agitada de heptano-3,5-diona (5 g, 39,0 mmol) y 2-cianoacetamida (3,44 g, 41,0 mmol) en metanol (200 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 14 horas. Después, se concentró al vacío para retirar el disolvente, el residuo se disolvió en agua y se añadió una solución diluida de HCl haciendo el pH de la solución ~3, el sólido resultante se filtró para proporcionar 4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3- carbonitrilo (5,8 g). CLEM m/z = 177,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 5-Bromo-4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo**



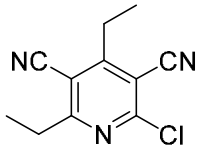
Se añadió NBS (7,68 g, 43,1 mmol) a una solución agitada de 4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (3,8 g, 21,56 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (15 ml, 21,56 mmol) y ácido sulfúrico (15 ml, 21,56 mmol) a 0 ºC, la mezcla se agitó durante 14 horas. Después, la mezcla se vertió en el hielo picado-agua y el sólido resultante se filtró para proporcionar 5-bromo-4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (4,2 g, 16,46 mmol, 76 %). CLEM m/z = 255,0, 257,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 4,6-Dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**



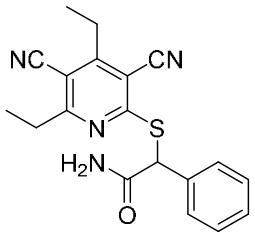
Una mezcla de 5-bromo-4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2,2 g, 8,62 mmol) y cianocobre (0,927 g, 10,35 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (30 ml) se agitó a 170 ºC durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, el disolvente se retiró a alto vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (490 mg, 2,44 mmol, rendimiento de 28 %). CLEM m/z = 202,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-Cloro-4,6-dietilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



Una mezcla de 4,6-dietil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (490 mg, 2,44 mmol) y tricloruro de fosforilo (15 ml, 2,44 mmol) se agitó a 155 ºC durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para proporcionar 2-cloro-4,6-dietilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (354 mg, 1,61 mmol, rendimiento de 66 %). RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,11 (m, 4H), 1,41 (m, 6H).

**Etapa 5: 2-((3,5-Diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

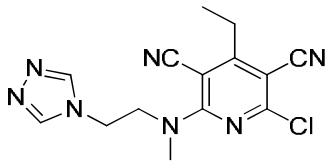


Una mezcla de 2-cloro-4,6-dietilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (330 mg, 1,50 mmol), 2-mercapto-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 276, etapa 1, 377 mg, 2,25 mmol) y trietilamina (0,628 ml, 4,51 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 14 horas. Después, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-((3,5-diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (93 mg, 18 %). CLEM m/z = 373,2 $[M+Na]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,42 – 7,26 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 2,99 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,85 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 352

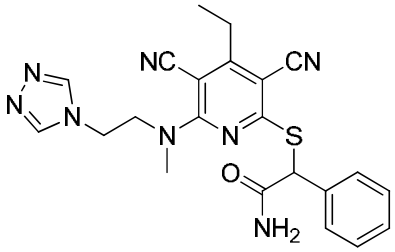
## 2-((6-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de N-metil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etanamina (335 mg, 2,65 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (1,151 ml, 7,96 mmol), seguido de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 600 mg, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 23 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 60-120; 10 % de MeOH en EtOAc como eluyente) para proporcionar 2-((2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg). CLEM m/z = 316,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

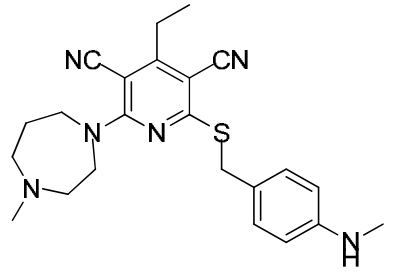


A una solución agitada de 2-((2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg, 1,583 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (271 mg, 2,375 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió $K_2CO_3$ (328 mg, 2,375 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 363 mg, 1,583 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 60-120; 3 % de MeOH/$CH_2Cl_2$ como eluyente) para proporcionar un residuo, que se lavó con n-pentano (20 ml) para proporcionar 2-((6-((2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (260 mg). CLEM m/z = 447,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 8,32 (s, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 5H), 6,63 (s a, 1H), 5,76 (s a, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,98 - 2,90 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 354

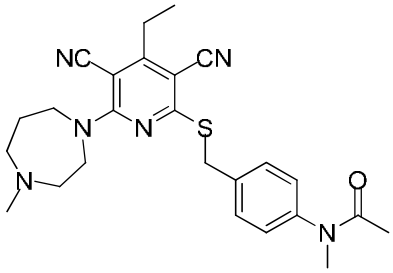
## N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida

**Etapa 1: 4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilamino)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A la solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 400 mg, 1,062 mmol) y TEA (0,296 ml, 2,123 mmol) en DMF (4 ml) se añadió una solución de (4-(bromometil)fenil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (335 mg, 1,062 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC FI (50-80 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar un sólido ceroso de color amarillo claro. Al sólido anterior en diclorometano (4,00 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol), se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua y después se basificó con $NH_4OH$. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM dos veces más. Los extractos orgánicos de la suspensión combinados se lavaron con agua y después se mezclaron con un poco de metanol para obtener una solución transparente, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron para proporcionar 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilamino)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (190 mg, 0,452 mmol, rendimiento de 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 421,4 $[M+H]^+$.

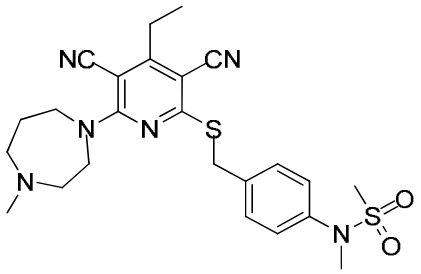
**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida**



A 0 ºC, a la solución de 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilamino)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (50 mg, 0,119 mmol) con TEA (0,033 ml, 0,238 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,178 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-40 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilacetamida (38 mg, 0,082 mmol, rendimiento de 69 %) en forma de un sólido vítreo de color blanquecino. CLEM m/z = 463,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,76 (s a, 3 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,44 - 2,49 (m, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 2 H), 2,79 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,12 (s a, 3 H), 3,79 - 3,95 (m, 4 H), 4,53 (s, 2 H), 7,30 (m, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,46 (m, J = 7,9 Hz, 2 H).

**Ejemplo 355**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il) tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida**

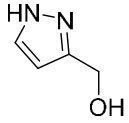


A 0 ºC, a una solución de 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilamino) bencil) tio) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 354, etapa 1, 50 mg, 0,119 mmol) con TEA (0,033 ml, 0,238 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,028 ml, 0,357 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il) tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida (37 mg, 0,074 mmol, rendimiento de 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 499,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,83-1,98 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,48 - 2,45 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,80-3,94 (m, 4 H), 4,51 (s, 2 H), 7,33-7,40 (m, 2 H), 7,40-7,47 (m, 2 H).

**Ejemplo 356:**

**2-((6-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

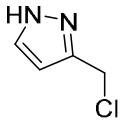
**Etapa 1: (1H-Pirazol-3-il)metanol**



A una solución de hidruro litio y aluminio (III) (2,71 g, 71,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (4 g, 35,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 ºC. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (2,7 ml), después una solución de NaOH (10 %, 5,4 ml), después agua (8,1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 ºC, después se filtró a

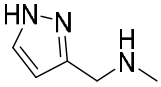
través de un lecho de Celite®. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 1/2 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar (1H-pirazol-3-il)metanol (1,9 g, 19,37 mmol, rendimiento de 54 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 81,1 $[M+H-H_2O]^+$.

**Etapa 2: 3-(Clorometil)-1H-pirazol**



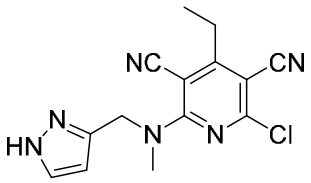
A una solución de (1H-pirazol-3-il)metanol (1,9 g, 19,37 mmol) en diclorometano (20 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió una solución de dicloruro sulfuroso (5,76 g, 48,4 mmol) en DCM (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y hielo, después se ajustó a pH 6~7 con bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(clorometil)-1H-pirazol (0,9 g, 7,72 mmol, rendimiento de 40 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 117,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: N-Metil-1-(1H-pirazol-3-il)metanamina**



Una solución de metanamina (311 mg, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de 3-(clorometil)-1H-pirazol (300 mg, 2,57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación al vacío para proporcionar N-metil-1-(1H-pirazol-3-il)metanamina (300 mg, 1,62 mmol, rendimiento de 63 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 112,1 $[M+H]^+$.

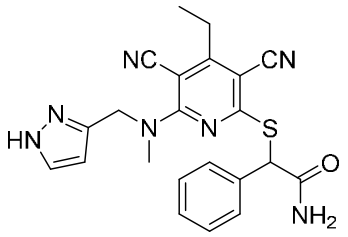
**Etapa 4: 2-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 366 mg, 1,62 mmol) y trietilamina (246 mg, 2,43 mmol) en acetonitrilo (15 ml) agitada

a temperatura ambiente se añadió N-metil-1-(1H-pirazol-3-il)metanamina (300 mg, 1,62 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 1/2 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-(((1H-pirazol-4-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (200 mg, 0,67 mmol, rendimiento de 41 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 301,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((6-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

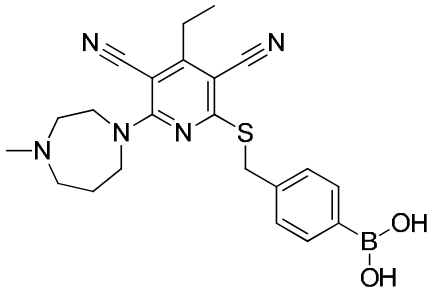


Se realizaron dos reacciones individuales, que se combinaron durante el tratamiento. Una solución de 2-(((1H-pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (170 mg, 0,57 mmol) y tioacetato potásico (194 mg, 1,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron 2-bromo-2-fenilacetamida (423 mg, 1,98 mmol) y trietilamina (0,315 ml, 2,26 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Por separado, una solución de 2-(((1H-pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (30 mg, 0,100 mmol) y tioacetato potásico (22,78 mg, 0,200 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadieron 2-bromo-2-fenilacetamida (53,4 mg, 0,249 mmol) y TEA (0,056 ml, 0,399 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las dos mezclas de reacción se combinaron. Se añadió agua (30 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar 2-((6-(((1H-pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (84 mg, 0,19 mmol, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 432,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 6,22 (d, J = 2,0 Hz,

1H), 5,60 (s, 1H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 357**

**Ácido 4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)metil)fenilborónico**

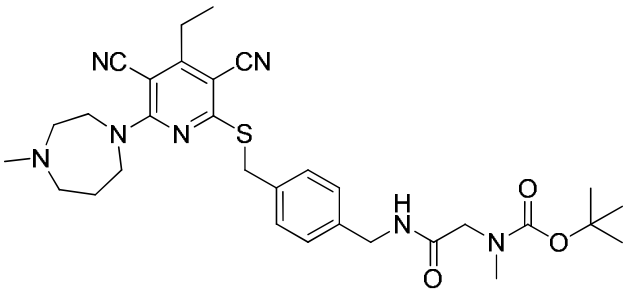


A una solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 400 mg, 1,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) agitada al aire a 20 ºC se añadieron ácido (4-(bromometil)fenil)borónico (285 mg, 1,33 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el precipitado formado se recogió por filtración, se secó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar ácido 4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)metil)fenilborónico (260 mg, 45 %) en forma de un sólido de color naranja. CLEM m/z = 436,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 9,63 (s a, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 5H), 2,27 – 2,17 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 358**

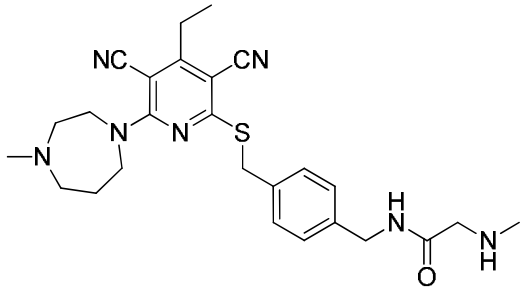
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-(metilamino)acetamida**

**Etapa 1: (2-((4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicina (22 mg, 0,116 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,75 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (43 mg, 0,113 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que el 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 50 mg, 0,101 mmol) y se añadieron $Et_3N$ (0,044 ml, 0,314 mmol). Después, la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente mientras se controlaba el progreso por CLEM. Después de 2 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener el (2-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (35 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 592,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-(metilamino)acetamida**



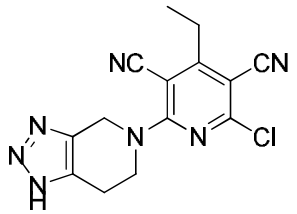
Se suspendió (2-((4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (25 mg, 0,042 mmol) en una solución de HCl 4 M (1,000 ml, 4,0 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en MeOH, se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-(metilamino)acetamida (17 mg) en forma

de un sólido de color blanco. CLEM m/z =492,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 (t, J = 6,08 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 7,18-7,25 (m, J = 8,11 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (d, J = 6,34 Hz, 2H), 3,83-3,95 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,78 (c, J = 7,60 Hz, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Un protón no observado.

**Ejemplo 359**

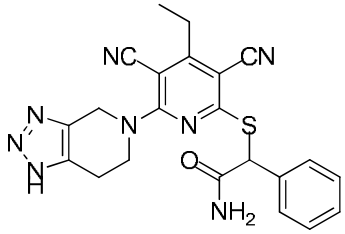
**2-((3,5-Diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (0,659 g, 5,31 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TEA a temperatura ambiente (2,220 ml, 15,92 mmol), seguido de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,2 g, 5,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 5 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 2-cloro-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g). CLEM m/z = 314,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

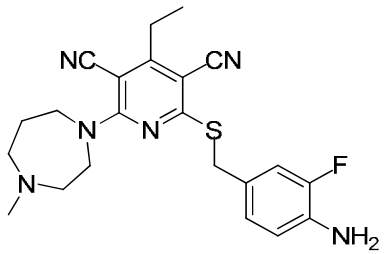


A una solución agitada de 2-cloro-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 3,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió

tioacetato potásico (0,546 g, 4,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,731 g, 3,19 mmol) y $K_2CO_3$ (0,661 g, 4,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 16 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 2-3 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (93 mg). CLEM m/z = 445,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14,71 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,58-7,54 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), , 5,03-4,96 (m, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 2,86 - 3,02 (m, 2 H), 2,85-2,75 (c, J = 7,45 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,56 Hz, 3H).

**Ejemplo 360**

**2-((4-Amino-3-fluorobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

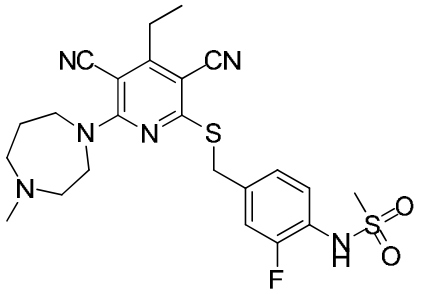



A la solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 400 mg, 1,062 mmol) y TEA (0,296 ml, 2,123 mmol) en DMF (4 ml) se añadió una solución de (4-(bromometil)-2-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (323 mg, 1,062 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC FI (50-80 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar un sólido de color blanquecino. Al sólido anterior en diclorometano (4,00 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol), se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua y después se basificó con $NH_4OH$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM dos veces más. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se concentraron para proporcionar 2-((4-amino-3-fluorobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (208 mg, 0,490 mmol, rendimiento de 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 425,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J =

7,6 Hz, 3 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,48 (s a, 2 H), 2,64 - 2,71 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,85 - 3,99 (m, 4 H), 4,36 (s, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 6,70 (dd, J = 9,5, 8,2 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 12,4, 1,8 Hz, 1 H).

**Ejemplo 361**

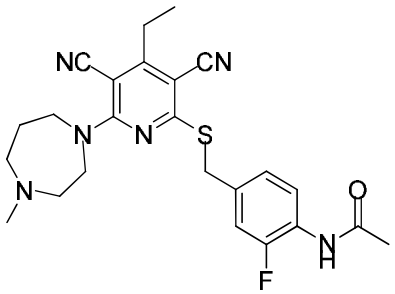
**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-2-fluorofenil)metanosulfonamida**



A 0 ºC, a la solución de 2-((4-amino-3-fluorobencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 360, 50 mg, 0,118 mmol) con TEA (0,033 ml, 0,236 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de mesilo (0,028 ml, 0,353 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (5-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-2-fluorofenil)metanosulfonamida (12 mg, 0,024 mmol, rendimiento de 20 %) en forma de un sólido espumoso de color blanquecino. CLEM m/z = 503,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21 - 1,25 (m, 3 H), 1,99 (s a, 2 H), 2,28 - 2,44 (m, 3 H), 2,50 (s a, 2 H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 4 H), 3,02 (s, 3 H), 3,77 - 4,04 (m, 4 H), 4,50 (s, 2 H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 9,70 (s a, 1 H).

**Ejemplo 362**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il) tio)metil)-2-fluorofenil)acetamida**

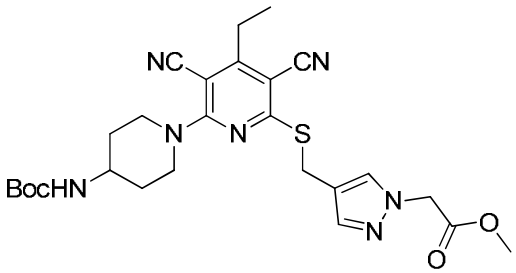


A 0 ºC, a la solución de 2-((4-amino-3-fluorobencil) tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 360, 60 mg, 0,141 mmol) con TEA (0,039 ml, 0,283 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (0,030 ml, 0,424 mmol) en THF (1 ml) (adición muy lenta, controlada por CLEM). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC FI (30-50 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de $NH_4OH$ en agua) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il) tio)metil)-2-fluorofenil)acetamida (42 mg, 0,090 mmol, rendimiento de 64 %) en forma de un sólido vítreo de color blanquecino. CLEM m/z = 467,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,86-1,98 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,49 - 2,45 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 2 H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,82-3,94 (m, 4 H), 4,48 (s, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 11,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H).

## Ejemplo 363:

## 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo

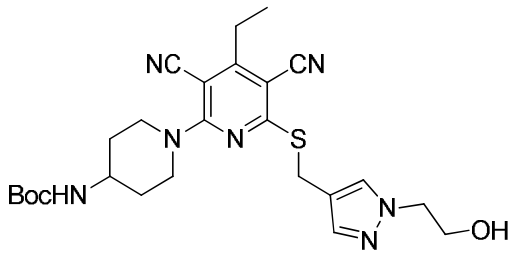
**Etapa 1: 2-(4-(((6-(4-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil piridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo**



A una solución de 2-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (600 mg, 3,53 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió TEA (0,983 ml, 7,05 mmol), seguido de la adición de MsCl (0,412 ml, 5,29 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. El DCM, TEA se retiraron por destilación a temperatura ambiente para proporcionar

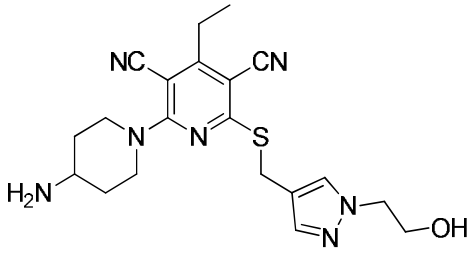
2-(4-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo en bruto (550 mg). A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 81, etapa 1, 500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (293 mg, 2,56 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió carbonato potásico (0,354 g, 2,56 mmol), seguido de una solución del 2-(4-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo en bruto (478 mg) en DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(4-(((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (500 mg). CLEM m/z = 540,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (1-(3,5-Diciano-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de 2-(4-(((6-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (500 mg) en metanol (10 ml) se añadió en porciones $NaBH_4$ (175 mg, 4,63 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con HCl diluido y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (1-(3,5-diciano-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg). CLEM m/z = 512,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil) tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

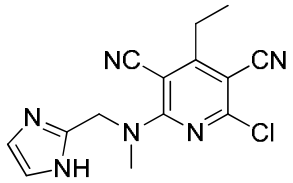


A una solución agitada de (1-(3,5-diciano-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,222 ml, 4,89 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se diluyó con agua (20 ml), se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (90 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 412,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,42 (d a, J = 13,59 Hz, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,08 (t, J = 5,70 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 5,59 Hz, 2 H), 3,36 (s a, 2 H), 2,98-2,87 (m, 1 H), 2,77 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 1,85 (dd a, J = 12,72, 3,29 Hz, 2 H), 1,38-1,27 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,67 Hz, 3 H). Tres protones no observados.

## Ejemplo 364:

## 2-((6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

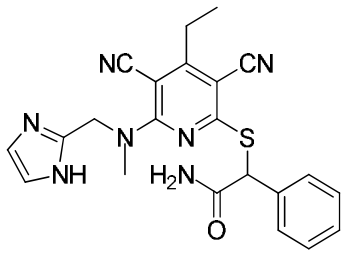
**Etapa 1: 2-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 1-(1H-imidazol-2-il)-N-metilmetanamina (123 mg, 1,106 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió trietilamina (0,308 ml, 2,212 mmol) a 0 ºC, seguido de la adición de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 250 mg, 1,106 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5,0 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se

filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(((1H-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (250 mg). CLEM m/z = 301,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

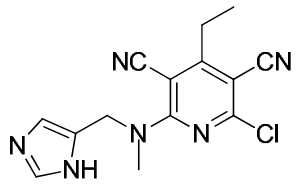


A una solución de 2-(((1H-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (250 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadió tioacetato potásico (190 mg, 1,663 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 28 ºC. Después, se añadieron carbonato potásico (230 mg, 1,663 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 191 mg, 0,831 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 28 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyendo con 2 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-((6-(((1H-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (102 mg), en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM m/z = 432,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,05 (s a, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,50-7,23 (m, 6 H), 7,04 (s a, 2 H), 5,51 (s, 1 H), 5,23 (d, J = 16,00 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,41 (s, 3 H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

## Ejemplo 365:

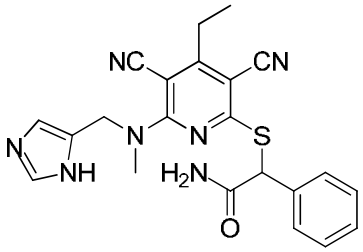
## 2-((6-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 1-(1H-imidazol-5-il)-N-metilmetanamina (0,492 g, 4,42 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (1,233 ml, 8,85 mmol) a 0 ºC, seguido de la adición de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1 g, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5,0 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(((1H-imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (600 mg). CLEM m/z = 301,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



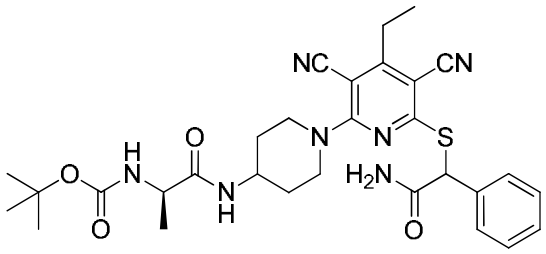
A una solución agitada de 2-(((1H-imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-6-cloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (600 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió tioacetato potásico (456 mg, 3,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron carbonato potásico (551 mg, 3,99 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 457 mg, 1,995 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 28 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una goma de color pardo. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna C-18 de fase inversa usando el instrumento de purificación Grace Reveleris (20-25 % de acetonitrilo en agua). El producto se purificó adicionalmente por HPLC prep. y las fracciones de producto se concentraron. El material restante se diluyó con agua, se agitó durante 10 minutos, lo que dio un precipitado, y se filtró para proporcionar 2-((6-(((1H-imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-

il)tio)-2-fenilacetamida (160 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 432,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,04 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,68 - 7,60 (m, 1 H), 7,46 (dd, J = 7,78, 1,43 Hz, 2 H), 7,40-7,14 (m, 4 H), 7,12 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,05 (d, J = 15,35 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 15,35 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,76 (c, J = 7,53 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

**Ejemplo 366:**

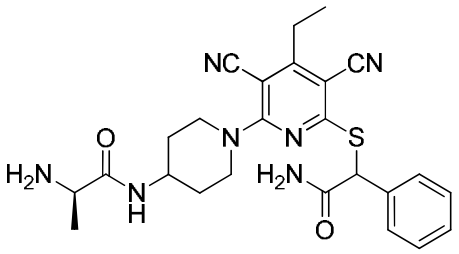
**(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida, Hidrocloruro**

**Etapa 1: ((2R)-1-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución agitada de ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (198 mg, 1,049 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,561 ml, 3,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, después se añadieron anhídrido propilfosfónico (0,936 ml, 1,573 mmol) y 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 286, etapa 2, 500 mg, 1,049 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), después se lavó con agua fría (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con éter de petróleo (100 ml) para proporcionar ((2R)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 592,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida, Hidrocloruro**

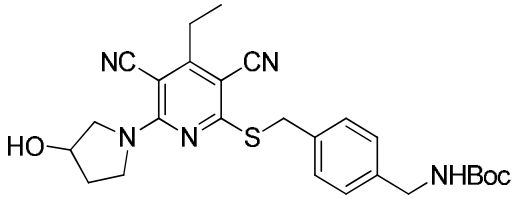


A una solución agitada de ((2R)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,955 ml, 7,82 mmol) a 5 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) para proporcionar un precipitado y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró a través de un embudo Buchner y la torta sólida se lavó con exceso de éter dietílico. El sólido se trituró con éter dietílico (200 ml), se secó, después se liofilizó para proporcionar (2R)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida, Hidrocloruro (360 mg). CLEM m/z = 492,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,51 (s a, 1 H), 8,15 (s a, 3 H), 7,95 (s a, 1 H), 7,53 (d, J = 7,23 Hz, 2 H), 7,42-6,99 (m, 4 H), 5,61-5,50 (m, 1 H), 4,42 (dd a, J = 13,37, 4,17 Hz, 2 H), 4,04-3,72 (m, 2 H), 3,50-3,35 (m, 2 H), 2,76 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,98-1,82 (m, 2 H), 1,60-1,40 (m, 2 H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

**Ejemplo 367:**

**N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida**

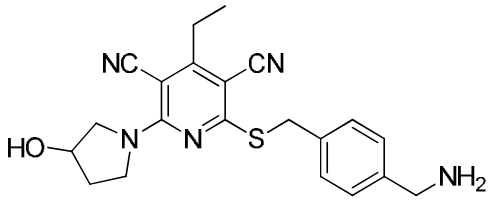
**Etapa 1: (4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 370, etapa 1, 1 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (0,392 g, 3,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron carbonato potásico (0,949 g, 6,87 mmol) y 4-(clorometil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (900 mg, 3,52 mmol) y la mezcla se

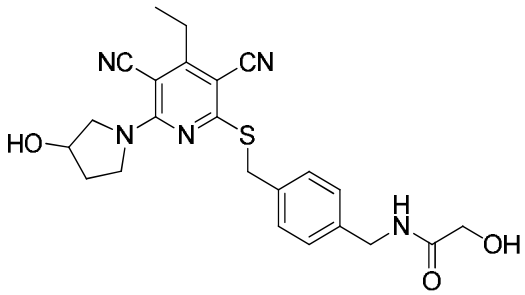
agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (2 x 100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 494,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((4-(Aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3, 5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro**




A una solución agitada de 4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (440 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 394,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: N-(4-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil) bencil)-2-hidroxiacetamida**



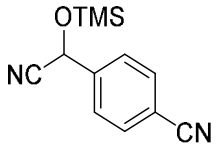

A una solución agitada de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (440 mg), ácido 2-hidroxiacético (146 mg, 1,924 mmol) y HATU ( 366 mg, 0,962 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió diisopropiletilamina (0,504 ml, 2,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NH_4Cl$ saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y una solución saturada de salmuera (50 ml), después se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido gomoso de color negro. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 3 % de MeOH en DCM) para proporcionar N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida (230 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 452,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29-8,17 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,11 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,11 Hz, 2 H), 5,54-5,37 (m, 1 H), 5,11 (d, J = 3,29 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,40 (s a, 1 H), 4,27 (d, J = 6,14 Hz, 2 H), 4,24-3,84 (m, 5 H), 3,81-3,66 (m, 1 H), 2,75 (c, J = 7,50 Hz, 2 H), 2,14-1,83 (m, 2 H), 1,21 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

**Ejemplo 368:**

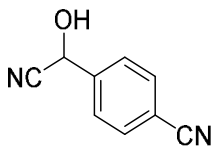
**4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida**

**Etapa 1: 4-(Ciano((trimetilsilil)oxi)metil)benzonitrilo**



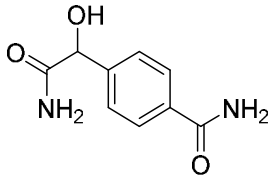

A una mezcla de 4-formilbenzonitrilo (6,55 g, 49,9 mmol) y 1,3-dioxoisoindolin-2-uro potásico (1,156 g, 6,24 mmol) se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (5,95 g, 59,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió añadiendo agua (40 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron para proporcionar 4-(ciano((trimetilsilil)oxi)metil)benzonitrilo (8,2 g, 35,6 mmol, rendimiento de 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 0,30 (s, 9H).

**Etapa 2: 4-(Ciano(hidroxi)metil)benzonitrilo**



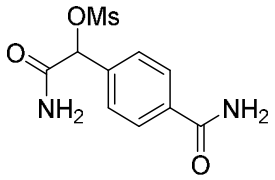
A una solución de 4-(ciano((trimetilsilil)oxi)metil)benzonitrilo (8,2 g, 35,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se burbujeó HCl (gas) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4-(ciano(hidroxi)metil)benzonitrilo (1,9 g, 12,01 mmol, rendimiento de 34 %) en forma de un sólido de color gris. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

**Etapa 3: 4-(2-Amino-1-hidroxi-2-oxoetil)benzamida**



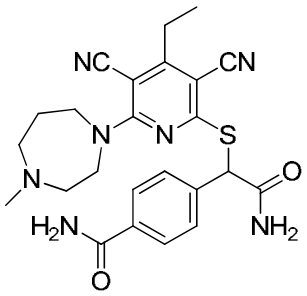
A una solución de 4-(ciano(hidroxi)metil)benzonitrilo (680 mg, 4,30 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió acetamida (1524 mg, 25,8 mmol) y cloruro de paladio (II) (152 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió con DCM (100 ml). El sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM (2 x 20 ml). El filtrado se concentró, después se secó al vacío para proporcionar 4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)benzamida (1,5 g, 1,55 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 195,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: Metanosulfonato de 2-amino-1-(4-carbamoilfenil)-2-oxoetilo**



A una suspensión de 4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)benzamida (1,2 g, 1,24 mmol) en diclorometano (150 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,875 g, 8,65 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,708 g, 6,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 30 ml), después se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH = 1:0~5:1) para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(4-carbamoilfenil)-2-oxoetilo (0,8 g, 0,91 mmol, rendimiento de 74 %) en forma de un sólido de color amarillento. CLEM m/z = 273,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida**

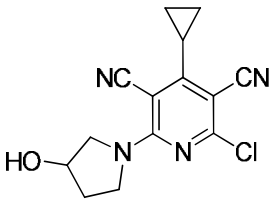


A una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 75 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(4-carbamoilfenil)-2-oxoetilo (339 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (50,4 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con DCM (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un material en bruto, que se purificó mediante una columna de HPLC prep. y eluyendo con Me-CN/0,1 % de ácido trifluoroacético. La solución de producto se concentró al vacío y el pH se ajustó a 13 con una solución de $Na_2CO_3$. Se secó al vacío y el residuo se lavó con agua (3 x 2 ml) para proporcionar 4-(2-amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida (65 mg, 0,14 mmol, rendimiento de 55 %), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 478,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, metanol-$d_4$) δ 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,02 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,89 – 2,68 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Cuatro protones no observados.

**Ejemplo 369:**

**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

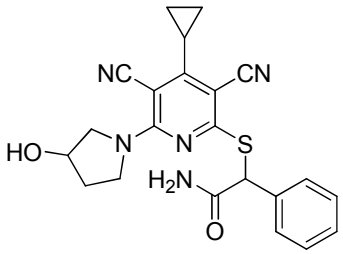
**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 1 g, 4,20 mmol) y pirrolidin-3-ol (0,366 g, 4,20 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (1,171 ml, 8,40 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de 200 g; eluyendo con 50 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (0,9 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 289,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

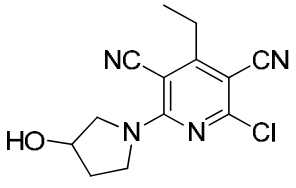


A una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió etanotioato potásico (297 mg, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con $K_2CO_3$ (479 mg, 3,46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 595 mg, 2,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 419,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 5,13 (d, J = 7,5, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 – 3,66 (m, 4H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,02-0,88 (m, 2H).

## Ejemplo 370:

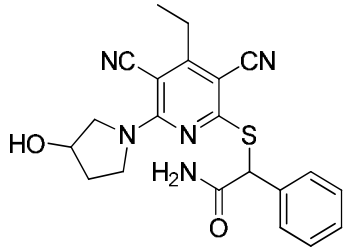
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 16,6 g, 73,4 mmol) y trietilamina (14,86 g, 147 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina (14,79 g, 73,4 mmol) en diclorometano (200 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas. A la mezcla se le añadió agua (100 ml) y DCM (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de disolventes de 16 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (15,0 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 277,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

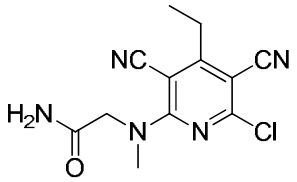



A una solución agitada de 2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1600 mg, 5,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de tioacetato potásico (1321 mg, 11,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron $K_2CO_3$ (1598 mg, 11,56 mmol) y una solución de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1988 mg, 8,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro (10 g) y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. La purificación del material en bruto por HPLC prep. proporcionó 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2- fenilacetamida (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 407,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45-7,25 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,02 – 3,70 (m, 4H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,07 – 1,86 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 371:**

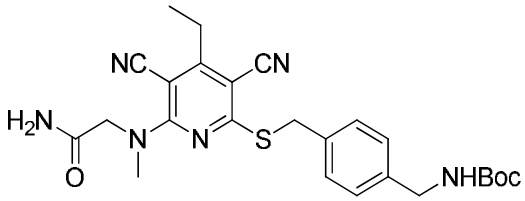
**N-(4-(((6-((2-Amino-2-oxoetil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) tio) metil) bencil)-2-hidroxiacetamida**

**Etapa 1: 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida**



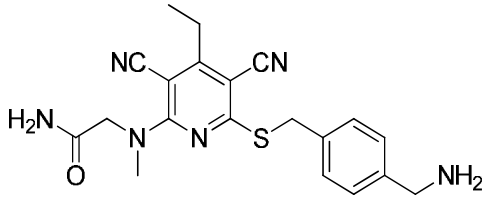
A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (6 g, 26,5 mmol) en diclorometano (100 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió TEA (11,10 ml, 80 mmol) y se siguió de 2-(metilamino)acetamida (2,339 g, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (200 ml), se extrajo con DCM (2 x 200 ml), La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (200 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida (5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 278,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-b utilo**



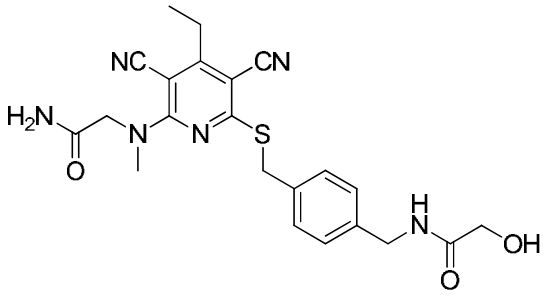
A una solución de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida (1 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (0,745 g, 6,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron carbonato potásico (0,902 g, 6,52 mmol) y 4-(clorometil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (1 g, 3,91 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y una solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM). Las fracciones recogidas se secaron para proporcionar 4-(((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (600 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 495,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-((4-(Aminometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida, Hidrocloruro**



A una solución agitada de 4-(((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo (600 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar 2-((6-((4-(aminometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida, Hidrocloruro (500 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 395,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: N-(4-(((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida**



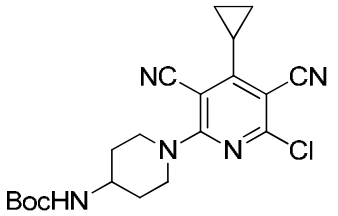
A una solución de 2-((6-((4-(aminometil)bencil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida, Hidrocloruro (500 mg), ácido 2-hidroxiacético (100 mg, 1,309 mmol) y HATU (415 mg, 1,091 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,571 ml, 3,27 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de $NH_4Cl$ (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua fría (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró**.** El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (malla 100-200, y se eluyó con 3 % de MeOH en DCM) para proporcionar N-(4-(((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida (180 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 453,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,26-8,21 (m, 1 H), 7,53 (s a, 1 H), 7,33 (d, J = 8,11 Hz, 2 H),

7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,16 (s a, 1 H), 5,48-5,44 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 6,14 Hz, 2 H), 3,85 (d, J = 5,92 Hz, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,78 (c, J = 7,67 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

**Ejemplo 372:**

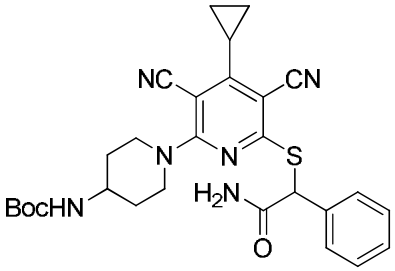
**(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida**

**Etapa 1: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 6 g) en diclorometano (100 ml) se añadió piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (4,59 g, 22,93 mmol), seguido de trietilamina (3,20 ml, 22,93 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (9 g). CLEM m/z = 402,2 $[M+H]^+$.

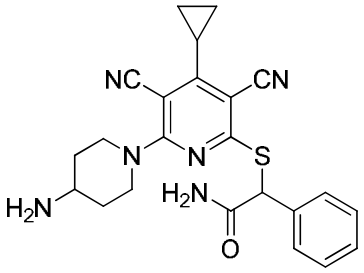
**Etapa 2: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (8 g, 17,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se añadió tioacetato potásico (3,06 g, 26,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, se añadió carbonato potásico (3,70 g, 26,8 mmol), seguido

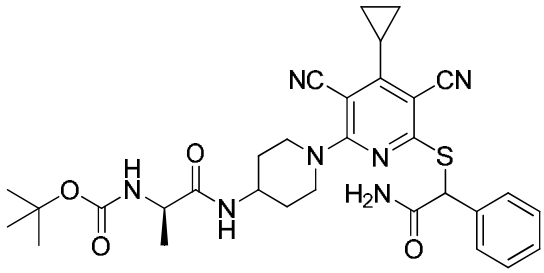
de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 4,66 g, 17,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó en agua fría (200 ml) y un sólido precipitó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (50 ml), después se secó para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (7 g). CLEM m/z = 533,2 $[M+H]^+$

**Etapa 3: 2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro**



A una solución de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (6 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 21,43 ml, 86 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 200 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (4,5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 433,2 $[M+H]^+$.

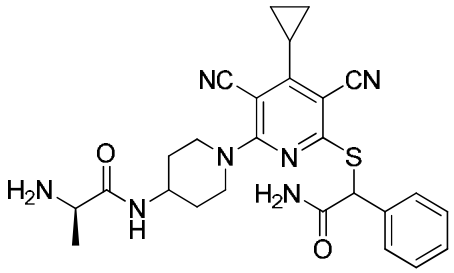
**Etapa 4: ((2R)-1-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (179 mg, 0,948 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,414 ml, 2,371 mmol) y HATU (451 mg, 1,185 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura, después se añadió 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (450 mg, 0,790 mmol) a temperatura

ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ((2R)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 604,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: (2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida**

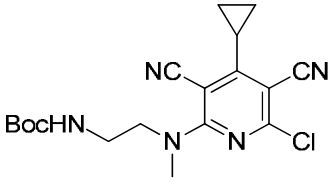


A una solución de ((2R)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,320 ml, 5,28 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar (2R)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida (185 mg, rendimiento de 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 504,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d a, J = 7,89 Hz, 1 H), 7,56-7,49 (m, 2 H), 7,42-7,28 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 4,39 (t a, J = 12,17 Hz, 2 H), 3,95-3,84 (m, 1 H), 3,33 (s a, 2 H), 3,22 (s, 1 H), 2,14-2,10 (m, 1 H), 1,87 (d a, J = 9,87 Hz, 4 H), 1,56-1,44 (m, 2 H), 1,19-1,10 (m, 5 H), 1,01-0,95 (m, 2 H).

## Ejemplo 373:

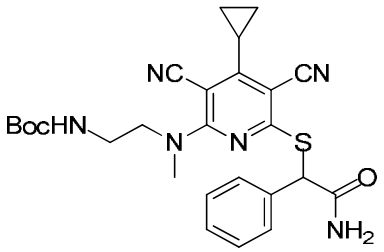
## 2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro

**Etapa 1: (2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2il)(metil)amino) etil)carbamato de *terc*-butilo**



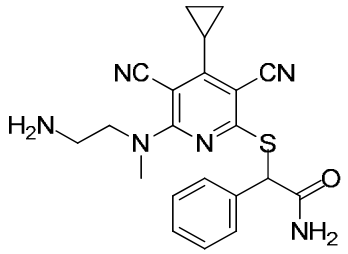

A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 1,5 g) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (1,652 ml, 11,85 mmol), seguido de (2-(metilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,032 g, 5,92 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,6 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 376,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución de (2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió tioacetato potásico (0,552 g, 4,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, se añadió carbonato potásico (0,668 g, 4,83 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1,231 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó en agua fría (80 ml), se filtró y se secó a presión reducida. Se añadió éter dietílico (40 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar (2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (850 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 507,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro**

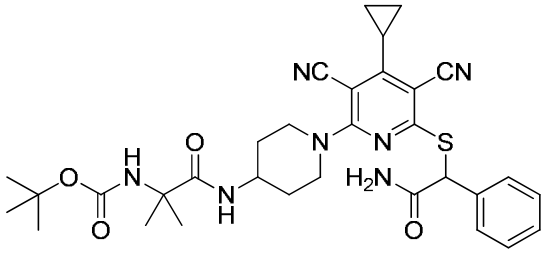


A una solución agitada de (2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (700 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,20 ml, 12,80 mmol) a 0 ºC, después la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-((6-((2-aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (550 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 407,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,21 (s a, 1 H), 8,10 (s a, 3 H), 7,63-7,55 (m, 2 H), 7,46-7,26 (m, 4 H), 5,69 (s, 1 H), 4,14-3,97 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,17-3,06 (m, 2 H), 2,12 (tt, J = 8,74, 5,73 Hz, 1 H), 1,22-1,12 (m, 2 H), 1,00-0,91 (m, 2 H).

**Ejemplo 374:**

**2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida**

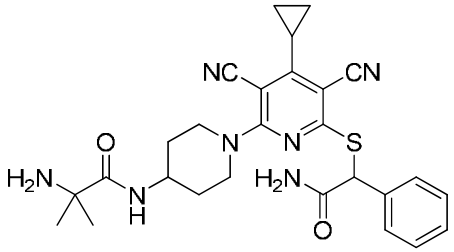
**Etapa 1: (1-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución agitada de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 372, etapa 3, 400 mg) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,261 ml, 1,495 mmol) y HATU (379 mg, 0,997 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción durante 10 minutos a la misma temperatura, después se añadió ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (152 mg, 0,747 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se

filtraron y se concentraron para proporcionar (1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,54-4,93 (m, 2H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,43 – 3,37 (m, 2H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,87 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,00 – 0,94 (m, 2H).

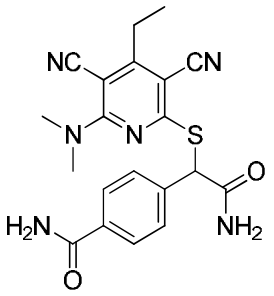
**Etapa 2: 2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida, Hidrocloruro**




A una solución agitada de (1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, que estaba en dos lotes que se combinaron) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 2,83 ml, 11,33 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 25 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml), se filtró y se secó al vacío. El residuo se lavó con éter dietílico (30 ml) y n-pentano (30 ml), después se secó al vacío para obtener 250 mg de un material con una pureza del 87,6 %. Este material se sometió adicionalmente a purificación por HPLC prep. (usando una solución 10 mM de bicarbonato de amonio con acetonitrilo) para proporcionar 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida (120 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 518,4 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d a, J = 7,89 Hz, 1 H), 7,58-7,49 (m, 2 H), 7,43-7,28 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 4,41 (t a, J = 13,92 Hz, 2 H), 3,93-3,80 (m, 1 H), 3,28-3,17 (m, 2 H), 2,18-2,08 (m, 1 H), 1,97-1,80 (m, 4 H), 1,57-1,42 (m, 2 H), 1,20-1,06 (m, 8 H), 1,00-0,91 (m, 2 H).

## Ejemplo 375:

## 4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida

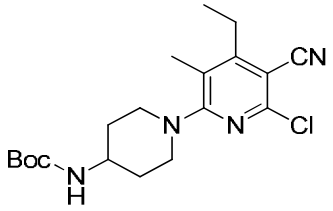


A una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 59 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) agitada al aire a temperatura ambiente se añadió etanotioato potásico (28,7 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,070 ml, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(4-carbamoilfenil)-2-oxoetilo (339 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se lavó con DCM (3 x 10 ml). El sólido se purificó por HPLC prep. (eluyendo con Me-CN/0,1 % de ácido trifluoroacético). Las fracciones recogidas se ajustaron a pH 13 con una solución de $Na_2CO_3$, después se concentraron al vacío y el sólido resultante se lavó con agua (3 x 2 ml), después se secó al vacío para proporcionar 4-(2-amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida (66 mg, 0,16 mmol, rendimiento de 64 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 409,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, metanol-$d_4$) δ ppm 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,41 (s, 6H), 2,91 (m, 2H), 1,31 (m, 3H).

## Ejemplo 376:

## 2-(6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida

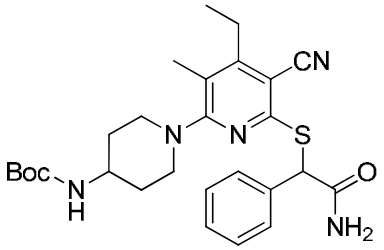
**Etapa 1: 1-(6-Cloro-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etil-5-metilnicotinonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 293, etapa 2, 1 g, 4,65 mmol) y trietilamina (1,411 g, 13,95 mmol) en acetonitrilo (50 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,117 g, 5,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante una noche. La fase orgánica se concentró al vacío, se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (25 ml), se extrajo con diclorometano

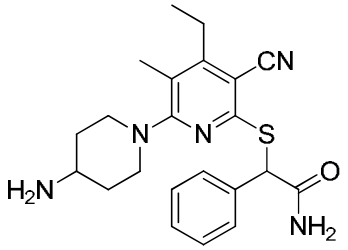
(100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 1-(6-cloro-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1 g, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 378,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 1-(6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo**




Una solución de (1-(6-cloro-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 2,64 mmol), 2-mercapto-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 276, etapa 1, 1,324 g, 7,92 mmol) y trietilamina (0,801 g, 7,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se agitó a 60 ºC en un reactor de microondas durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo, que se purificó por gel de sílice (eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH = 20:1-10:1) para proporcionar 1-(6-(2-amino-2-oxo-1-feniletiltio)-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 509,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-(6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida**

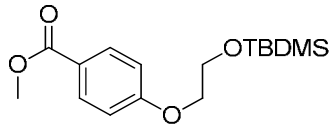



Una solución de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-5-ciano-4-etil-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,59 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (67,1 mg, 0,59 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 27 ºC durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 2-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-

fenilacetamida (57 mg, 24 %). CLEM m/z = 409,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,55 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,47 – 7,26 (m, 3H), 5,58 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,08 – 2,87 (m, 3H), 2,80 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,57 (dd, J = 19,7, 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

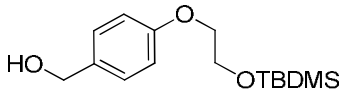
## Ejemplo 377:
## 2-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)benciltio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: 4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etoxi)benzoato de metilo**



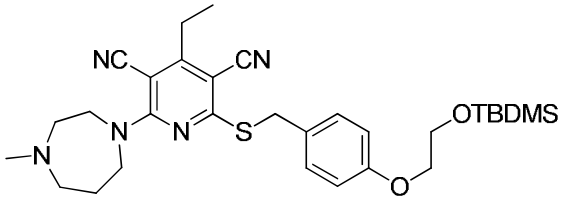

Una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 19,72 mmol) (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (5,66 g, 23,66 mmol) y carbonato de cesio (7,71 g, 23,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 40-50 ºC durante 2 horas, después se agitó a 70-80 ºC durante 18 horas. Se añadió agua (80 ml) en la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), después se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)benzoato de metilo (1,4 g, rendimiento de 23 %). RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

**Etapa 2: (4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etoxi)fenil)metanol**



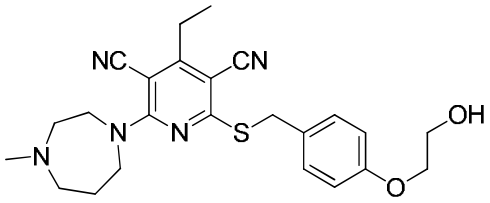

A una solución de 4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)benzoato de metilo (850 mg, 2,74 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió en porciones $LiAlH_4$ (208 mg, 5,48 mmol) a 0-5 ºC. La mezcla se agitó a 0-5 ºC durante 1 hora, después se agitó a 20-30 ºC durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (20 ml) en la mezcla, seguido de 5 gotas de agua. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (1-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)fenil)metanol (435 mg, rendimiento de 56 %). RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

**Etapa 3: 2-(4-(2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etoxi)benciltio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



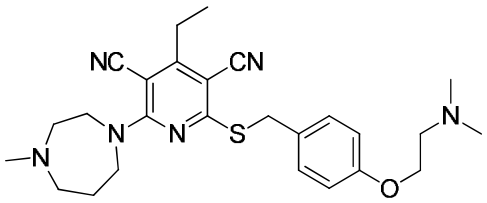

A una mezcla de 4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenol (195 mg, 0,73 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (141 mg, 1,09 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (92 mg, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a 20-30 ºC durante 2 horas para proporcionar una solución en bruto de metanosulfonato de 4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenilo. A una mezcla de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 230 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (116 mg, 1,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió la solución anterior de metanosulfonato de 4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenilo. La mezcla se agitó a 20-30 ºC durante 16 horas. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluída con éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 - 1:1) para proporcionar 2-(4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)benciltio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (160 mg, rendimiento de 37 %). CLEM m/z = 566,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 4-Etil-2-(4-(2-hidroxietoxi)benciltio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**




Se añadió 2-((4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (150 mg, 0,27 mmol) a una solución de HCl (2 M en MeOH, 5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 20-30 ºC. La mezcla se ajustó a pH ~7 con amoniaco acuoso, después se concentró. El sólido se agitó durante 30 minutos con DCM (30 ml), después se filtró. La fase orgánica se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 100 % de DCM a 5:1 de DCM:MeOH) para proporcionar 4-etil-2-(4-(2-hidroxietoxi)benciltio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (60 mg, 50 %). CLEM m/z = 452,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)benciltio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

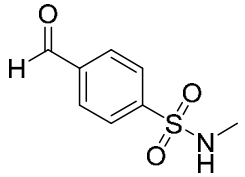


A una mezcla de 4-etil-2-((4-(2-hidroxietoxi)bencil)tio)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (55 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (18,49 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (25,5 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a 20-30 ºC durante 5 horas, después se añadió dimetilamina (0,6 ml, 1,22 mmol, solución 2 M en THF). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se añadió agua (20 ml) en la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se concentró. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 100 % de DCM a 10:1 de DCM:MeOH con 5 % de $NH_4OH$) para proporcionar 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)benciltio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (35 mg, rendimiento de 60 %). CLEM m/z = 479,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,31– 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 – 3,99 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,94 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,81 – 2,76 (m, 2H), 2,67 – 2,60 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 378:

## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida

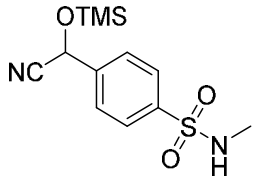
**Etapa 1: 4-Formil-N-metilbencenosulfonamida**



Se añadió gota a gota trietilamina (12,44 ml, 89 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-yodobenceno-1-sulfonilo (9 g, 29,8 mmol) e hidrocloruro de metanamina (6,03 g, 89 mmol) en DCM (200 ml) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 10 horas. Después, se añadió agua y la capa orgánica se separó y se secó con $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para

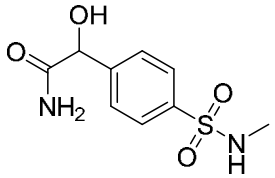
proporcionar un residuo. Este residuo, dicianocinc (8,02 g, 68,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,579 g, 1,37 mmol) en DMF (100 ml) se agitaron a 95 ºC durante 16 horas. Después de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un producto en bruto (4,7 g). Una mezcla del producto de la etapa previa, níquel (0,281 g, 4,79 mmol) y ácido fórmico (60 ml, 23,95 mmol) se agitó a 125 ºC durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna. CLEM m/z = 200,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(Ciano((trimetilsilil)oxi)metil)-N-metilbencenosulfonamida**



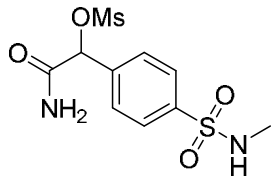

Una mezcla de 4-formil-N-metilbencenosulfonamida (2 g, 10,0 mmol), trimetilsilanocarbonitrilo (50 ml, 10,04 mmol) y 1,3-dioxoisoindolin-2-uro potásico (0,232 g, 1,26 mmol) se agitó a 20 ºC durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(ciano((trimetilsilil)oxi)metil)-N-metilbencenosulfonamida (0,83 g, rendimiento de 28 %). CLEM m/z = 321,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 3: 2-Hidroxi-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida**



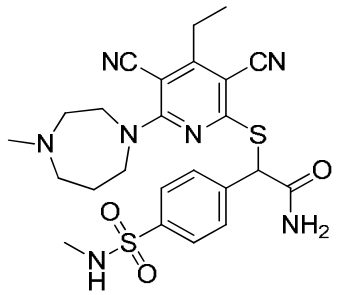

Una mezcla de 4-(ciano((trimetilsilil)oxi)metil)-N-metilbencenosulfonamida (914 mg, 3,06 mmol), cloruro de paladio (II) (109 mg, 0,61 mmol) y acetamida (1809 mg, 30,6 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y agua (6,00 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-hidroxi-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida (860 mg, rendimiento de 89 %). RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

**Etapa 4: Metanosulfonato de 2-amino-1-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-2-oxoetilo**



Se añadió MsCl (0,172 ml, 2,21 mmol) a una mezcla agitada de 2-hidroxi-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida (450 mg, 1,84 mmol) y trietilamina (0,770 ml, 5,53 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar metanosulfonato de 2-amino-1-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-2-oxoetilo (345 mg, rendimiento de 58 %). CLEM m/z = 345 $[M+Na]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida**

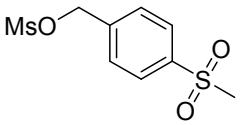


Una mezcla de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 150 mg, 0,50 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-2-oxoetilo (168 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (0,208 ml, 1,49 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida (61 mg, 23 %). CLEM m/z = 528,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (dt, J = 9,6, 4,8 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 379:

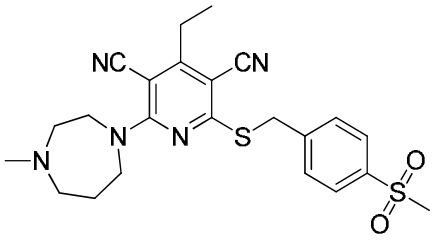
## 4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilsulfonil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo

**Etapa 1: Metanosulfonato de 4-(metilsulfonil)bencilo**



Se añadió MsCl (0,460 ml, 5,91 mmol) a una mezcla agitada de (4-(metilsulfonil)fenil)metanol (1 g, 5,37 mmol) y trietilamina (2,245 ml, 16,11 mmol) en DCM (25 ml) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar metanosulfonato de 4-(metilsulfonil)bencilo (1,1 g, rendimiento de 78 %). CLEM m/z = 287,0 $[M+Na]^+$.

**Etapa 2: 4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilsulfonil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

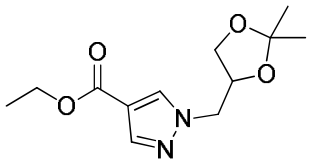


Una mezcla de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 140 mg, 0,46 mmol), metanosulfonato de 4-(metilsulfonil)bencilo (141 mg, 0,53 mmol) y trietilamina (0,194 ml, 1,39 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(metilsulfonil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (70 mg, rendimiento de 32 %). CLEM m/z = 470,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,05 – 1,98 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 380

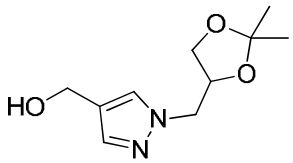
## 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(((1-(2, 3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro

**Etapa 1: 1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:**



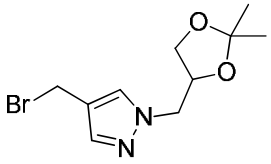
A una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2,358 g, 17,84 mmol), trifenilfosfina (9,36 g, 35,7 mmol) y DEAD (5,65 ml, 35,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió lentamente 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 17,84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3 g). CLEM m/z = 255,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metanol**



A una suspensión de LAH (0,896 g, 23,60 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió lentamente una solución de 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución saturada de sulfato sódico y se agitó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metanol (1,8 g). CLEM m/z = 213,1 $[M+H]^+$.

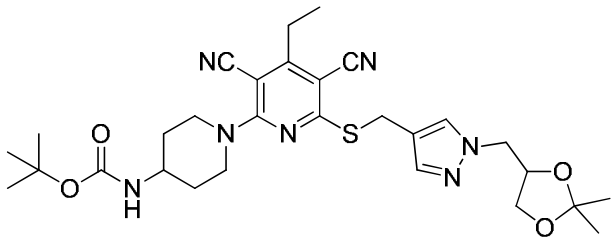
**Etapa 3: 4-(Bromometil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol**



A una solución de (1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metanol (1,5 g) en diclorometano (10 ml) se añadió trifenilfosfina (1,204 g, 4,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 minutos, después se añadió $CBr_4$ (1,507 g, 4,45 mmol) en de dos a tres porciones a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(bromometil)-1-((2,2-dimetil-

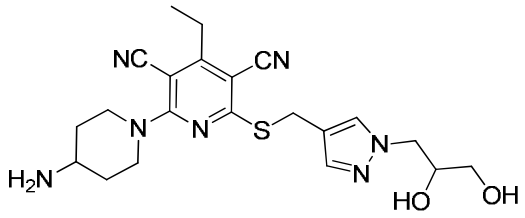
1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol (1,0 g) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 275,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: (1-(3,5-Diciano-6-(((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A la solución de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 81, etapa 1, 500 mg) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se añadió tioacetato potásico (148 mg, 1,270 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato potásico (181 mg, 1,270 mmol) y 4-(bromometil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol (688 mg, 1,270 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 20 % de MeOH en DCM) para obtener un sólido de color pardo claro. El sólido se trituró con éter dietílico (5 ml) para proporcionar (1-(3,5-diciano-6-(((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 582,5 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-6-(((1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro**



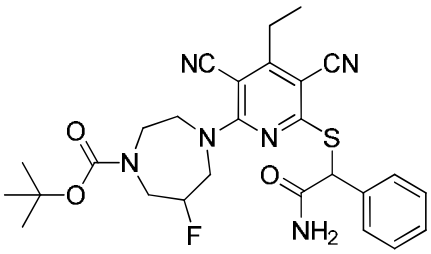
A una solución de (1-(3,5-diciano-6-(((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (350 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,388 ml, 9,55 mmol) y se agitó a 25 ºC durante 16

horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml), se filtró y se secó al vacío. El sólido en bruto se lavó con éter dietílico (50 ml) y n-pentano (30 ml), después se secó al vacío para proporcionar 2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-(((1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, Hidrocloruro (220 mg). CLEM m/z = 442,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,20 (s a, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 4,56 (d a, J = 13,37 Hz, 2 H), 4,35-4,15 (m, 5 H), 3,94 (dd a, J = 13,70, 7,56 Hz, 1 H), 3,8-3,70 (m, 1 H), 3,46-3,25 (m, 5 H), 2,78 (c, J = 7,38 Hz, 2 H), 2,14-2,04 (m, 2 H), 1,72-1,59 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

**Ejemplo 381**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

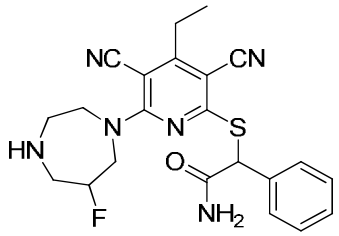
**Etapa 1: 4-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-6-fluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**




A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 mg, 0,442 mmol) en etanol (1 ml) a -20 ºC se añadió una solución de 6-fluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (101 mg, 0,464 mmol) en etanol (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 1 hora, momento en el que se añadió un equivalente de trietilamina (0,062 ml, 0,442 mmol) a la mezcla de reacción a -20 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 0 ºC y se agitó a la misma temperatura durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se añadió etanotioato potásico (76 mg, 0,664 mmol) y $Et_3N$ (0,154 ml, 1,106 mmol). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (101 mg, 0,442 mmol). La reacción se agitó durante 3,5 horas a 20 ºC. Después de agitar durante 3,5 horas, se añadió más etanol (2 ml) y la temperatura se elevó a 40 ºC. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a 40 ºC durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con etanol y agua. Después, el sólido se secó en el horno de vacío para obtener 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-6-fluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg) en forma de un sólido de color

blanquecino. Una alícuota de 25 mg se recogió y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-6-fluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 539,3 $[M+H]^+$.

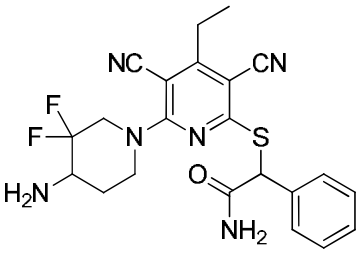
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**




Se suspendió 4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-6-fluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (84 mg, 0,156 mmol) en una solución de HCl 4 M (1,500 ml, 6,0 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en MeOH, se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir la 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (40 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 439,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,95 (d, J = 12,93 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,29-7,42 (m, 4H), 5,53 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 5,20, 18,12 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 4,94, 15,52 Hz, 1H), 4,01-4,27 (m, 2H), 3,65-3,78 (m, 1H), 2,81-3,08 (m, 4H), 2,78 (c, J = 7,52 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Un protón no observado.

## Ejemplo 382

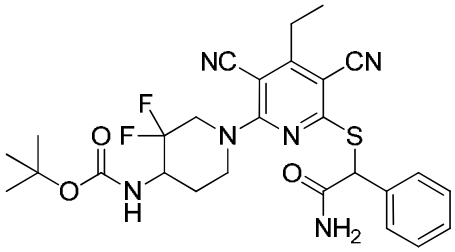
## 2-((6-(4-Amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida



Se suspendió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 383, 113 mg, 0,203 mmol) en una solución de HCl 4 M (2,000 ml, 8,0 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El material resultante se suspendió en MeOH, se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 2-((6-(4-amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (75 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 457,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 4,44-4,58 (m, 1H), 4,10-4,26 (m, 1H), 3,76-3,91 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 3,15-3,29 (m, 1H), 2,78 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,83 (s a, 2H), 1,63 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,73 Hz, 3H).

## Ejemplo 383

**(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo**

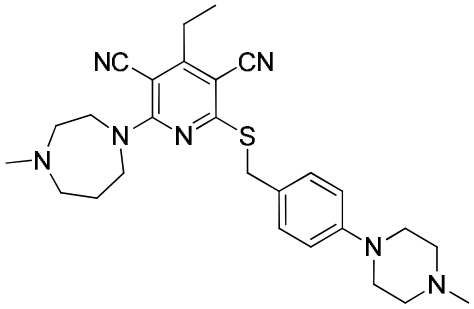



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 mg, 0,442 mmol) en etanol (1 ml) a -20 ºC se añadió una solución de (3,3-difluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,464 mmol) en etanol (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 1 hora, momento en el que la CLEM indicó que la reacción estaba progresando lentamente. Se añadió trietilamina (0,062 ml, 0,442 mmol) a la mezcla de reacción a -20 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 0 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió etanotioato potásico (76 mg, 0,664 mmol) y $Et_3N$ (0,154 ml, 1,106 mmol). Después, la mezcla de reacción heterogénea se calentó a 20 ºC y se agitó a la misma temperatura mientras se controlaba el progreso por CLEM. Después de agitar durante una noche a 20 ºC, a la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (101 mg, 0,442 mmol). La reacción se continuó agitando a 20 ºC. Después de agitar durante 3,5 horas, se añadió más etanol (2 ml) y la temperatura se elevó a 40 ºC. La mezcla de reacción heterogénea se continuó agitando a 40 ºC durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con etanol y agua. Después, el sólido se secó en el horno de vacío para obtener (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo (140 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. Una alícuota de 26 mg se recogió y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo (13 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 579,3 $[M+Na]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,27-7,43 (m, 5H), 5,55 (d, J = 6,34 Hz, 1H), 4,65-4,77 (m, 1H), 4,36-4,48 (m, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,67-3,83 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 1H), 2,78 (c, J=7,60 Hz, 2H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 384**

**4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

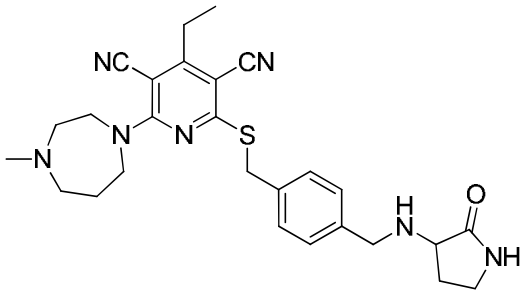



A una solución de (4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metanol (103 mg, 0,499 mmol), DIEA (0,131 ml, 0,749 mmol) y DMAP (6,10 mg, 0,050 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 20 ºC se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,058 ml, 0,749 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura mientras se controlaba el progreso por CLEM. Después de agitar 24 horas a 20 ºC, la mezcla de reacción se concentró y el material resultante se purificó por cromatografía de fase normal (Biotage Isolera, columna SNAP ULTRA 10 g, DCM/MeOH) para obtener 123 mg de un sólido de color pardo. Una porción de este material (27 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió a una suspensión de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el Ejemplo 69, etapa 1, 46 mg, 0,122 mmol) y $Et_3N$ (0,017 ml, 0,122 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante una noche. Después de agitar durante una noche a 0 ºC, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de

30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) después se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (6 mg) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 490,4 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,26-7,30 (m, J = 8,62 Hz, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95-4,03 (m, 4H), 3,18-3,24 (m, 4H), 2,91 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,76-2,80 (m, 2H), 2,62-2,67 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 385**

**4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

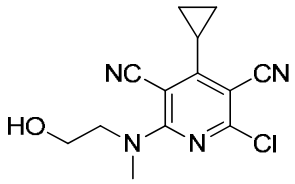



A una suspensión de 2-((4-(aminometil)bencil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 71, 53 mg, 0,107 mmol) y $Et_3N$ (0,045 ml, 0,322 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 ºC se añadió una solución de 3-bromopirrolidin-2-ona (17 mg, 0,104 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante una noche. La temperatura se elevó a 20 ºC y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 24 horas más. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm, modificador de $NH_4OH$) para obtener 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-((4-(((2-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (6 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM m/z = 504,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,34-7,42 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,25-3,31 (m, 1H), 2,92 (c, J=7,60 Hz, 2H), 2,73-2,80 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,05 (td, J = 5,92, 11,22 Hz, 2H), 1,92 (cd, J = 9,17, 12,55 Hz, 1H), 1,32 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

**Ejemplo 386:**

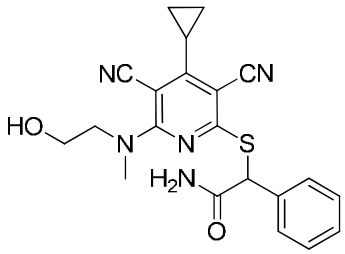
**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 0,5 g, 2,100 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,166 g, 2,205 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,585 ml, 4,20 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice de 100 g; eluyendo con 3 % de MeOH/DCM) para proporcionar 2-cloro-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (0,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 276,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

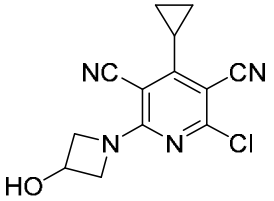


A una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (0,5 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió etanotioato potásico (0,310 g, 2,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se trató con $K_2CO_3$ (0,499 g, 3,61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,621 g, 2,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (210 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 407,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,16 – 1,10 (m, 2H), 0,97 – 0,90 (m, 2H).

**Ejemplo 387**

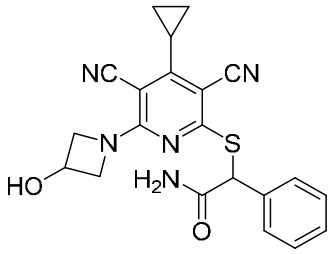
**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se añadieron 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (1 g, 4,20 mmol), azetidin-3-ol (0,307 g, 4,20 mmol) y trietilamina (0,425 g, 4,20 mmol) a diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 horas. El disolvente se retiró y el residuo restante se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (700 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z =275,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

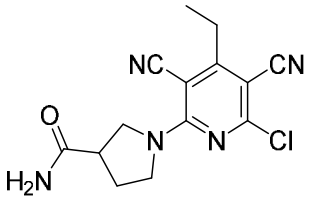


A una solución de 2-cloro-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (700 mg, 2,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió etanotioato potásico (582 mg, 5,10 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas y después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1168 mg, 5,10 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró y el residuo restante se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). El sólido insoluble se recogió por filtración para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (210 mg). CLEM m/z =405,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,87 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 5,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,62-4,48 (m, 3H), 4,25-4,05 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,21-1,03 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 2H).

## Ejemplo 388

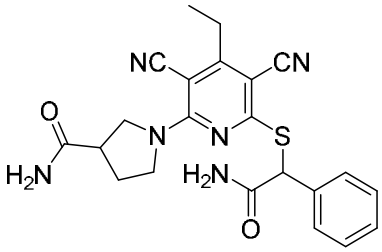
## 1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida

**Etapa 1: 1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 1,6 g, 7,08 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (0,716 g, 7,08 mmol) y pirrolidin-3-carboxamida (0,808 g, 7,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró y el residuo restante se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 2:1 de acetato de etilo: éter de petróleo) para proporcionar 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida (500 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM m/z = 304,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-carboxamida**



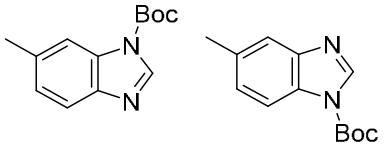
A una solución de 1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (500 mg, 1,646 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió etanotioato potásico (188 mg, 1,646 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas y después se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 377 mg, 1,646 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 horas. El disolvente se retiró y el residuo restante se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). El sólido insoluble se recogió por filtración para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxamida (400 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 434,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,41

– 7,26 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 5,61 (s, 0,5H), 5,59 (s, 0,5H), 3,95 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,75 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,20 (t, 3H).

**Ejemplo 390:**

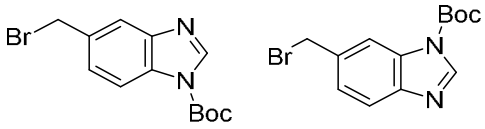
**2-(((1H-Benzo[d]imidazol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

**Etapa 1: 5-Metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**



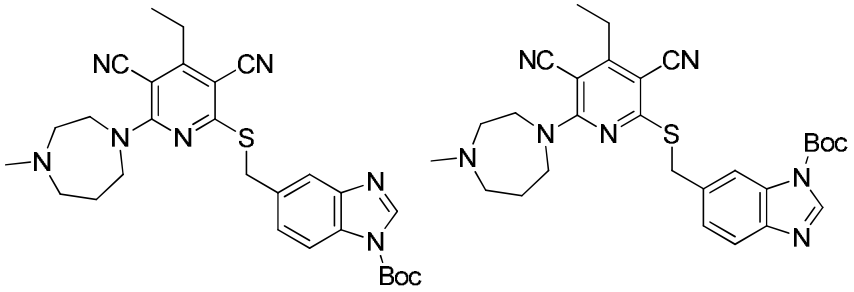

A una solución de 5-metil-1H-benzo[d]imidazol (2,0 g, 15,13 mmol), trietilamina (5,27 ml, 37,8 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,27 ml, 22,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y la solución resultante se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,12 g) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 177,1 [M+H-isobutileno]$^+$.

**Etapa 2: 5-(Bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**



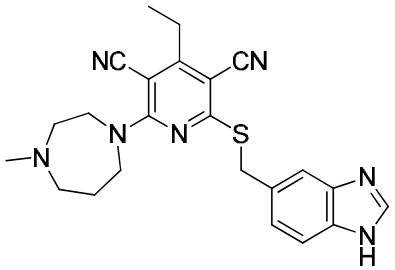

A una solución de una mezcla de 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato y 6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,31 mmol) y NBS (0,766 g, 4,31 mmol) en $CCl_4$ (30 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió AIBN (0,071 g, 0,431 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se concentró para proporcionar una mezcla de 5-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 211,0 [M+H-boc]$^+$.

**Etapa 3: 5-(((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 581 mg, 1,93 mmol) y trietilamina (488 mg, 4,82 mmol) en DMF (20 ml) se añadió una mezcla de 5-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y agua, después se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar una mezcla de 5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (410 mg, 0,77 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 532,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-(((1H-Benzo[d]imidazol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



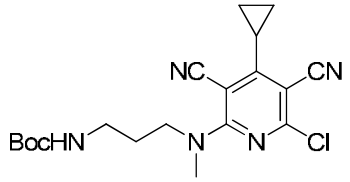
A una mezcla de 5-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 6-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 0,81 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml), después la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con agua, después se

ajustó a pH 13 con $Na_2CO_3$. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-(((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)tio)-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (310 mg, 0,71 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 432,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,97 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 2,95 – 2,86 (m, 2H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,1 Hz, 3H).

## Ejemplo 391

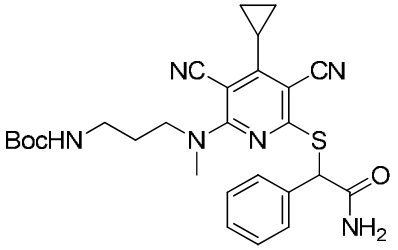
## 2-((6-((3-Aminopropil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro

**Etapa 1: (3-((6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo**



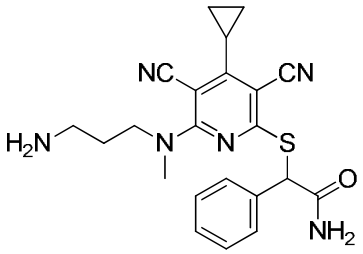

A una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 1 g) en diclorometano (15 ml) se añadió a 0 ºC trietilamina (0,984 ml, 7,06 mmol), seguido de (3-(metil amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (0,996 g, 5,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (3-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (800 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 390,5 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)(metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución de (3-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino) propil)carbamato de *terc*-butilo (800 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió tioacetato potásico (447 mg, 3,91 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato potásico (541 mg, 3,91 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 992 mg, 2,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadió agua (80 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, 70 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil) amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (550 mg) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 521,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((6-((3-Aminopropil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro**

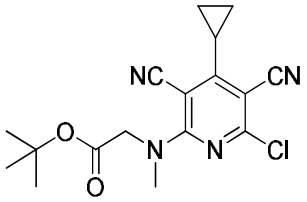


A una solución de (3-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (350 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,5 ml, 14,00 mmol) a 20 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió éter dietílico (20 ml) a la mezcla de reacción y se obtuvo un sólido. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 2-((6-((3-aminopropil) (metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (250 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 421,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,04 (s, 1 H), 7,95 (s a, 3 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 7,43-7,32 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 3,88-3,71 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,88-2,76 (m, 2 H), 2,11 (tt, J = 8,77, 5,70 Hz, 1 H), 1,94 (quint., J = 7,45 Hz, 2 H), 1,18-1,11 (m, 2 H), 0,99-0,93 (m, 2 H).

**Ejemplo 392**

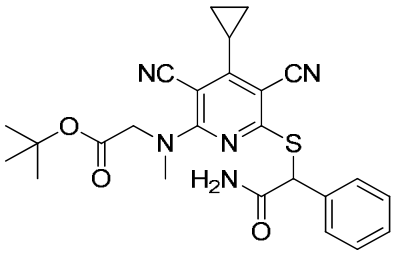
**2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino) acetato de *terc*-butilo**



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 4,5 g) en diclorometano (45 ml) se añadió a 0 ºC trietilamina (2,53 ml, 17,77 mmol), seguido de 2-(metilamino)acetato de *terc*-butilo (2,58 g, 17,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), agua (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,8 g un producto en bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter de petróleo y una pequeña cantidad de éter dietílico para obtener un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con exceso de éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (5 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 345,0 $[M-H]^-$.

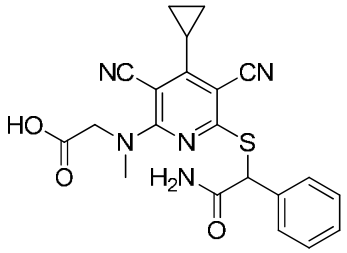
**Etapa 2: 2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo**



A una solución de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil) amino)acetato de *terc*-butilo (5 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió tioacetato potásico (2,470 g, 21,19 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, se añadieron carbonato potásico (2,99 g, 21,19 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5,

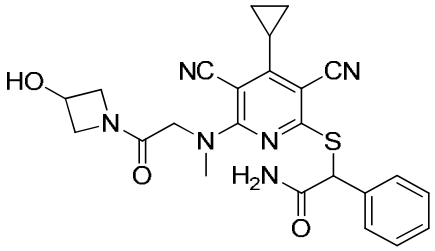
4,32 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml), dando como resultado la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (60 ml) y se secó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 70 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (3,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 478,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: Ácido 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) (metil)amino)acético**



A una solución de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (2 g) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar ácido 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acético (1,6 g) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 422,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil) (metil) amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

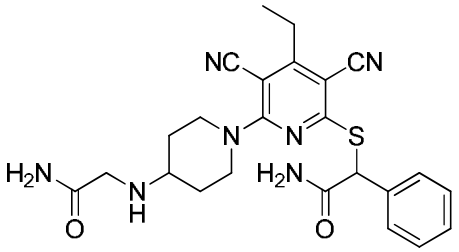


A una solución de ácido 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acético, (500 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron diisopropiletilamina (0,829 ml, 4,75 mmol) y HATU (677 mg, 1,779 mmol) a temperatura

ambiente. Después de 15 minutos, se añadió hidrocloruro de azetidin-3-ol ( 130 mg, 1,186 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (165 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 477,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,83 (d a, J = 9,65 Hz, 1 H), 7,54-7,44 (m, 2 H), 7,42-7,26 (m, 4 H), 5,75 (d, J = 5,48 Hz, 1 H), 5,49 (d, J = 9,21 Hz, 1 H), 4,68-4,24 (m, 4 H), 4,16-4,06 (m, 1 H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,14, 4,91 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,16-2,07 (m, 1 H), 1,16-1,09 (m, 2 H), 0,99-0,90 (m, 2 H).

**Ejemplo 393**

**2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

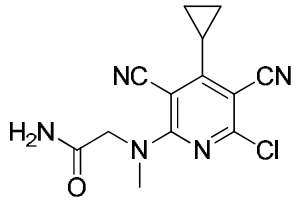



A una solución agitada de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 286, etapa 2, 500 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (0,273 ml, 1,962 mmol), seguido de 2-bromoacetamida (135 mg, 0,981 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se interrumpió con agua (40 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 2-((6-(4-((2-amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (200 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 478,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,55-7,48 (m, 2 H), 7,42-7,25 (m, 5 H), 7,04 (s a, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 4,38 (d, J = 13,81 Hz, 2 H), 3,39-3,31 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,80-2,69 (m, 3 H), 1,90 (d, J = 12,50 Hz, 2 H), 1,41-1,28 (m, 2 H), 1,20 (t, J = 7,56 Hz, 3 H). Un protón no observado.

**Ejemplo 396**

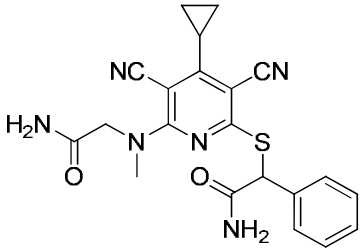
**2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-((6-Cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida**



A una solución agitada de 2-(metilamino)acetamida, hidrocloruro (20,41 g, 164 mmol) en diclorometano (1000 ml) se añadió trietilamina (54,6 ml, 378 mmol), seguido de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 30 g, 126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (1000 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (malla 60-120; 10 % de MeOH/EtOAc como eluyente) proporcionó 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida (32 g). CLEM m/z = 290,4 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



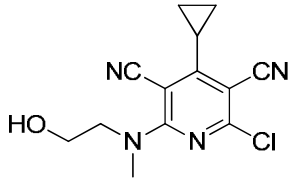
A una solución agitada de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida (32 g, 110 mmol) en N,N-dimetilformamida (800 ml) se añadió tioacetato potásico (18,92 g, 166 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron $K_2CO_3$ (22,90 g, 166 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 25,3 g, 110 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua helada (800 ml) y la mezcla se extrajo con 5 % de metanol en acetato de etilo (2 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. La purificación del material en bruto por cromatografía usando alúmina neutra (10 % de MeOH/EtOAc como

eluyente) proporcionó un residuo. Este residuo se suspendió en 10 % de etanol en éter dietílico (1000 ml) durante 6 horas, se filtró, el sólido recogido se lavó con éter dietílico (500 ml) y se secó. El sólido se disolvió en etanol (15 l en 3 lotes), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material deseado. El material se suspendió en etanol (500 ml) durante 2 horas, se filtró, el sólido recogido se lavó con etanol (300 ml) y se secó para proporcionar 2-((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (22 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 421,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,55 (s a, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 2 H), 7,24 - 7,41 (m, 5 H), 5,57 (s, 1 H), 4,49 (d, J = 17,10 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 17,10 Hz, 1 H), 3,31 - 3,40 (m, 3 H), 2,11 (tt, J = 8,74, 5,62 Hz, 1 H), 1,07 - 1,22 (m, 2 H), 0,89 - 1,01 (m, 2 H).

## Ejemplo 397

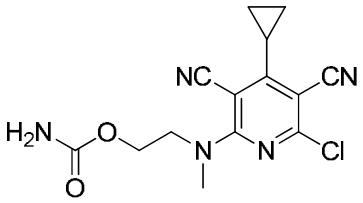
## Carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo

**Etapa 1: 2-Cloro-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo**



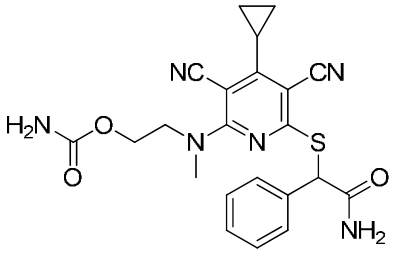

A una solución agitada de 2-(metilamino)etanol (0,303 g, 3,95 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,842 ml, 5,92 mmol), seguido de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 4, etapa 2, 1,0 g) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (40 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter de petróleo y una pequeña cantidad de éter dietílico para obtener un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con exceso de éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar 2-cloro-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 277,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Carbamato de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo**



A una solución agitada de 2-cloro-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (1,0 g) en tolueno (20 ml) se añadió a 0 ºC cianato sódico (1,343 g, 13,01 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (1,002 ml, 13,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter de petróleo y una pequeña cantidad de éter dietílico para proporcionar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar carbamato de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (0,8 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 320,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: Carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo**



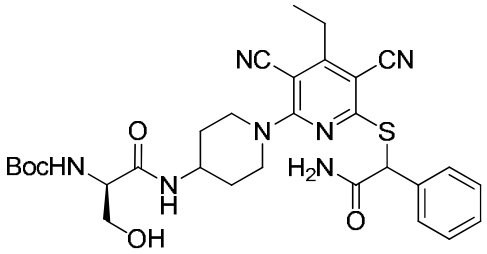
A una solución agitada de carbamato de 2-((6-cloro-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (0,800 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió tioacetato potásico (0,381 g, 3,27 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato potásico (0,460 g, 3,27 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 0,665 g) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera (100 ml), agua (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó con acetonitrilo (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (370 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 451,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,53-7,47 (m, 2 H), 7,42-7,29 (m,

4 H), 6,57 (s a, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 4,21-4,12 (m, 2 H), 4,08-3,91 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,16-2,06 (m, 1 H), 1,17-1,10 (m, 2 H), 0,99-0,92 (m, 2 H).

## Ejemplo 398

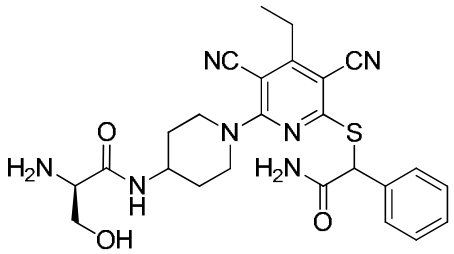
## (2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida

**Etapa 1: ((2R)-1-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etil piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una solución agitada de ácido (R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (362 mg, 1,729 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,770 ml, 4,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, después se añadieron en una porción HATU (671 mg, 1,729 mmol) y 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 286, etapa 2, 400 mg, 0,864 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se agitó durante 15 minutos para formar un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración de Buchner, se lavó con exceso de agua y se secó al vacío. El sólido en bruto se trituró con éter dietílico (30 ml) para proporcionar ((2R)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 608,2 $[M+H]^+$.

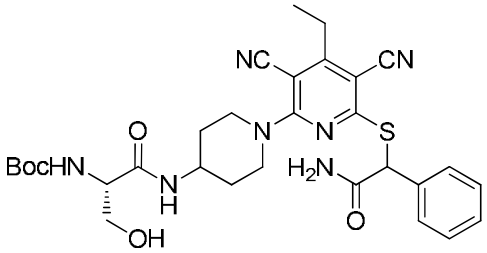
**Etapa 2: (2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida**



A una solución agitada de ((2R)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 1,748 ml, 6,99 mmol) a 5 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para proporcionar un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración de Buchner, se lavó con exceso de éter dietílico y se secó al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar (2R)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida (140 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 508,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 7,67 Hz, 1 H), 7,54-7,46 (m, 2 H), 7,42-7,25 (m, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 4,68 (t, J = 5,48 Hz, 1 H), 4,44 (t a, J = 12,28 Hz, 2 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,51 (dt, J = 10,03, 4,96 Hz, 1 H), 3,43-3,33 (m, 3 H), 3,18 (t, J = 5,59 Hz, 1 H), 2,76 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 1,88-1,80 (m, 4 H), 1,57-1,45 (m, 2 H), 1,21 (t, J = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 399:
## (2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida

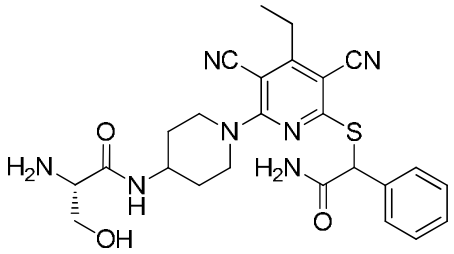
**Etapa 1: ((2S)-1-((1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etil piridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo**




A una solución agitada de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (91 mg, 0,432 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,770 ml, 4,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, después se añadieron en una porción HATU (671 mg, 1,729 mmol) y 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (síntesis descrita en el ejemplo 286, etapa 2, 400 mg) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se agitó durante 15 minutos para proporcionar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración de Buchner, se lavó con exceso de agua y se secó al vacío. El sólido se trituró con

éter dietílico (30 ml) para proporcionar ((2S)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (520 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 609,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida**

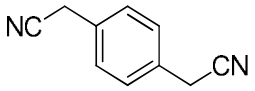


A una solución agitada de ((2S)-1-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano 1,770 ml, 7,08 mmol) a 5 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente para proporcionar un precipitado. El sólido precipitado se recogió mediante filtración de Buchner, se lavó con exceso de éter dietílico y se secó al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar (2S)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida (260 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 508,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,89 Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 7,39-7,27 (m, 4 H), 5,51 (s, 1 H), 4,66 (t, J = 5,48 Hz, 1 H), 4,42 (t a, J = 11,84 Hz, 2 H), 3,84 - 3,96 (m, 1 H), 3,49 (dt, J = 10,25, 5,07 Hz, 1 H), 3,40-3,30 (m, 3 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 2,74 (c, J = 7,67 Hz, 2 H), 1,91-1,75 (m, 4 H), 1,56-1,41 (m, 2 H), 1,19 (t, J = 7,67 Hz, 3 H).

## Ejemplo 400:

## 2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)acetamida

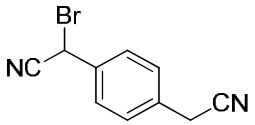
**Etapa 1: 2,2'-(1,4-Fenileno)diacetonitrilo**



Una mezcla de 1,4-bis(bromometil)benceno (8,0 g, 30,3 mmol) y cianopotasio (4,80 g, 73,6 mmol) en etanol (80,0 ml) y agua (40 ml) se agitó a 50-60 ºC durante 3 horas. Se

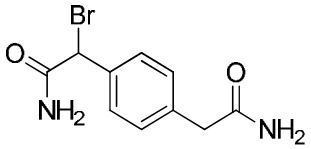
añadió agua (300 ml) en la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó tres veces con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), después se concentró para proporcionar 2,2'-(1,4-fenileno)diacetonitrilo (4,3 g, rendimiento de 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 4H), 3,79 (s, 4H).

**Etapa 2: 2-Bromo-2-(4-(cianometil)fenil)acetonitrilo**



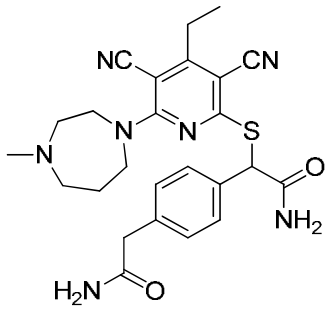

Una mezcla de 2,2'-(1,4-fenileno)diacetonitrilo (2,3 g, 14,73 mmol), 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2,6 g, 14,73 mmol), peroxianhídrido benzoico (0,36 g, 1,47 mmol) en $CCl_4$ (30 ml) se agitó a 75-80 ºC durante 4 horas. Una segunda mezcla de reacción de 2,2'-(1,4-fenileno)diacetonitrilo (2,0 g, 12,81 mmol) 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2,279 g, 12,81 mmol), peroxianhídrido benzoico (0,310 g, 1,281 mmol) en $CCl_4$ (30 ml) se agitó a 75-80 ºC durante 4 horas. Las mezclas se combinaron, después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluída con éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 - 1:1) para proporcionar 2-bromo-2-(4-(cianometil)fenil)acetonitrilo (2,6 g, 11,1 mmol). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 3,51 (s, 2H).

**Etapa 3: 2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-bromoacetamida**




Una mezcla de 2-bromo-2-(4-(cianometil)fenil)acetonitrilo (1,5 g, 6,38 mmol), acetamida (3,8 g, 63,80 mmol) y cloruro de paladio (II) (0,11 g, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (5,00 ml) se desgasificó al vacío, después se agitó durante 3 horas a 20-30 ºC. La mezcla se concentró. Se añadieron DCM (30 ml) y MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró, después se secó al vacío para proporcionar 2-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-bromoacetamida (670 mg, 39 %). CLEM m/z = 270,9 $[M+H]^+$.

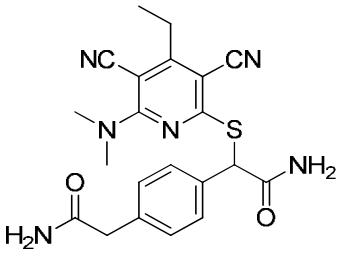
**Etapa 4: 2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)acetamida**



Una mezcla de 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 69, etapa 1, 267 mg, 0,89 mmol) 2-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-bromoacetamida (200 mg, 0,74 mmol) y trietilamina (112 mg, 1,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 2 horas a 20-30 ºC. La mezcla se filtró y se lavó con agua, después la torta se agitó con MeOH y agua durante 1 hora, después se filtró. La torta se agitó con DMSO (30 ml) durante 3 horas, después se añadió gota a gota agua (120 ml). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se filtró y se lavó con agua, después se secó para proporcionar 2-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida (116 mg, rendimiento de 32 %). CLEM m/z = 492,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 401:**

**2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)acetamida**

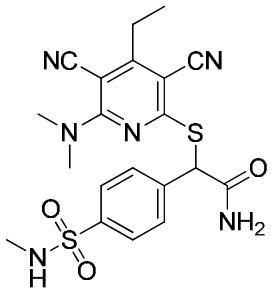


Una mezcla de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (208 mg, 0,89 mmol), etanotioato potásico (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 101 mg, 0,89 mmol), trietilamina (187 mg, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 1 hora a 20-30 ºC. Se añadió 2-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-bromoacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 400, etapa 3, 200 mg, 0,74 mmol), después la mezcla se agitó durante 16 horas a 20-30 ºC. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se agitó, después la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua. La torta se agitó durante 1 hora con acetato de etilo (30

ml), después se filtró y se secó para proporcionar 2-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida (150 mg, rendimiento de 48 %). CLEM m/z = 423,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,35 (s, 6H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 402:**

**2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida**

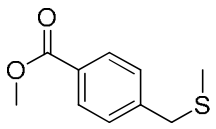


Una mezcla de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 200 mg, 0,86 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 378, etapa 4, 319 mg, 0,99 mmol) y trietilamina (0,360 ml, 2,58 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 55 ºC durante 16 horas. Después, se concentró y el residuo se extrajo con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida (36 mg, rendimiento de 9 %). CLEM m/z = 459,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,53 – 7,38 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 403:**

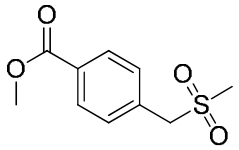
**4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(4-(metilsulfonilmetil)benciltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

**Etapa 1: 4-(Metiltiometil)benzoato de metilo**



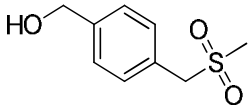
A una solución de metanotiolato sódico (0,734 g, 9,95 mmol) en metanol (30 ml), agitada a 0 ºC se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,9 g, 8,29 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml), se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con hexano/EtOAc) para proporcionar 4-(metiltiometil)benzoato de metilo (1,5 g, rendimiento de 92 %). CLEM m/z = 197,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 4-(Metilsulfonilmetil)benzoato de metilo**



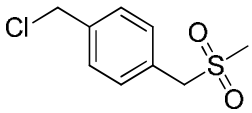
Una mezcla de 4-((metiltio)metil)benzoato de metilo (500 mg, 2,55 mmol) y $H_2O_2$ (5 ml, 16 mmol) se agitó en ácido acético (10 ml) a 120 ºC durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío, después se añadió gota a gota agua (10 ml) para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4-((metilsulfonil)metil)benzoato de metilo (500 mg, 2,19 mmol, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 228,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (4-(Metilsulfonilmetil)fenil)metanol**



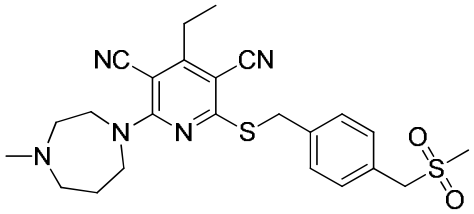
A una solución de 4-((metilsulfonil)metil)benzoato de metilo (400 mg, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) agitada a 0 ºC se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (III) sólido (133 mg, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota agua (0,15 ml), después NaOH al 10 % (0,45 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (4-(metilsulfonilmetil)fenil)metanol. CLEM m/z = 183 $[M+H-18]^+$.

**Etapa 4: *terc*-Butil 1-(clorometil)-4-(metilsulfonilmetil)benceno**



A una solución de (4-((metilsulfonil)metil)fenil)metanol (269 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (30 ml) agitada al aire a 0 ºC se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,392 ml, 5,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró para proporcionar *terc*-butil 1-(clorometil)-4-(metilsulfonilmetil)benceno (294 mg, rendimiento de 100 %). CLEM m/z = 219 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 4-Etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(4-(metilsulfonilmetil)benciltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo**

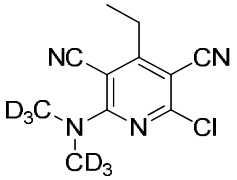


Una mezcla de 1-(clorometil)-4-((metilsulfonil)metil)benceno (400 mg, 1,83 mmol), trietilamina (0,765 ml, 5,49 mmol) y 4-etil-2-mercapto-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (descrito en el ejemplo 69, etapa 1, 551 mg, 1,83 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con $CH_2Cl_2$/MeOH) para proporcionar 4-etil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-6-(4-(metilsulfonilmetil)benciltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo (120 mg, 0,24 mmol, rendimiento de 13 %). CLEM m/z = 483,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,45 (c, J = 8,3 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 – 2,79 (m, 2H), 2,72 – 2,66 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

## Ejemplo 404

## 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

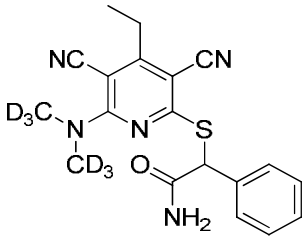
**Etapa 1: 2-Cloro-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 2,5 g, 11,06 mmol), dimetilamina-$d_6$, hidrocloruro (1,017 g, 11,61 mmol), en etanol (30 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota $Et_3N$ (3,39 ml, 24,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 60 minutos, después durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 150 ml de agua a la reacción y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos.

El precipitado resultante se filtró, se secó en la bomba durante dos horas, después en un horno de vacío durante el fin de semana para proporcionar 2-cloro-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (950 mg, 3,95 mmol, rendimiento de 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 241,0 $[M+H]^+$.

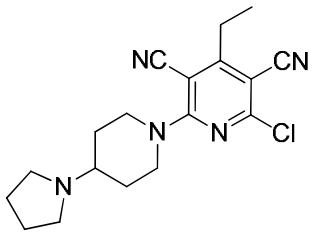
**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



En un vial de 20 ml se añadió etanotioato de S-(2-amino-2-oxo-1-feniletilo) (síntesis descrita en el ejemplo 62, etapa 5, 191 mg, 0,914 mmol), etanol (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después, se añadió en porciones $NaBH_4$ (47,1 mg, 1,246 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 45 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2-cloro-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo sólido (200 mg, 0,831 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla resultante se filtró, se lavó con etanol y el residuo se secó en la bomba durante una hora, después en un horno de vacío durante el fin de semana para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (270 mg, 0,727 mmol, rendimiento de 87 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 372,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,25-7,43 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 2,75 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

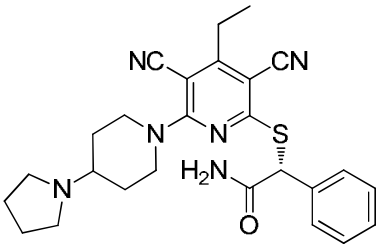
## Ejemplo 405:
## (R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida

**Etapa 1: 2-Cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo:**




A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 300 mg, 1,327 mmol) en diclorometano (40 ml) agitada a 0 ºC se añadió gota a gota una solución de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (205 mg, 1,327 mmol) y trietilamina (0,222 ml, 1,592 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en bruto (508 mg, rendimiento de 100 %, pureza de 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 344,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida:**

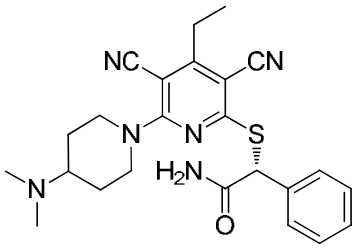



Una mezcla de 2-cloro-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (508 mg, 1,330 mmol, pureza de 90 %) y tioacetato potásico (182 mg, 1,596 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 20 ºC durante 30 minutos. Después, se añadió sucesivamente trietilamina (0,222 ml, 1,596 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 3, 487 mg, 1,596 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con DCM:MeOH = 10:1 para dar (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (80 mg, 0,163 mmol, rendimiento de 12 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 475,3 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,53-7,52 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,78-4,68 (m, 2H), 3,52-3,12 (m, 2H), 2,88 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,69-

2,66 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 406:**

**(R)-2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

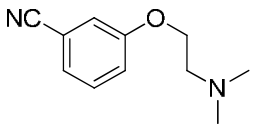


Una mezcla de 2-cloro-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 1, 300 mg, 0,850 mmol, pureza de 90 %) y tioacetato potásico (116 mg, 1,019 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 20 ºC durante 30 minutos. Después, se añadió sucesivamente trietilamina (0,142 ml, 1,019 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 3, 311 mg, 1,019 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con DCM:MeOH = 5:1 para dar (R)-2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (94 mg, 0,210 mmol, rendimiento de 25 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 449,3 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 407:**

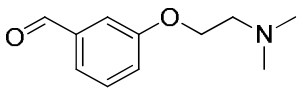
**2-(3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida**

**Etapa 1: 3-(2-(Dimetilamino)etoxi)benzonitrilo:**



A una solución de 3-hidroxibenzonitrilo (10 g, 84 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió una solución de metanolato sódico (4,54 g, 84 mmol) en metanol (40,0 ml) a temperatura ambiente. El metanol se destiló a 100 ºC para dar un sólido de color blanco. A hidrocloruro de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (12,09 g, 84 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió una solución saturada de carbonato sódico (50 ml) a 0 ºC y se agitó durante 4 horas. La fase orgánica se separó y el sólido de color blanco anterior se añadió a la capa orgánica de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina. Después, la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (150 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$:MeOH (gradiente: 30:1-10:1) para obtener 3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzonitrilo (1,5 g, 7,88 mmol, rendimiento de 9 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 191,0 $[M+H]^+$.

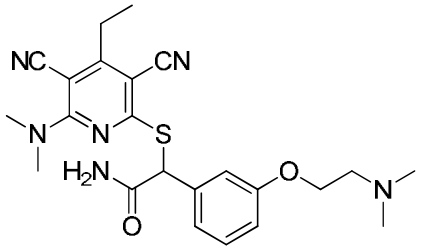
**Etapa 2: 3-(2-(Dimetilamino)etoxi)benzaldehído**



Una suspensión de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzonitrilo (1,4 g, 7,36 mmol) y níquel (0,086 g, 1,472 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 125 ºC durante 5 horas. La fase orgánica se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo.

El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (100 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$:MeOH (gradiente: 100:1-10:1) para dar 3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzaldehído (1 g) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 194,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida:**



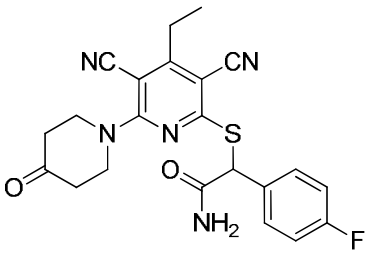
Una solución de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzaldehído (900 mg, 4,66 mmol) y 1,3-

dioxoisoindolin-2-uro potásico (108 mg, 0,582 mmol) en trimetilsilanocarbonitrilo (10 ml, 75,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se evaporó al vacío para dar el material en bruto en forma de un sólido de color amarillo. Una solución del sólido de color amarillo (500 mg) se agitó en cloruro de hidrógeno (10 ml, 120 mmol) durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. A este sólido se añadió cloruro de metanosulfonilo (196 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (0,949 ml, 6,81 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se evaporó al vacío para dar metanosulfonato de 2-amino-1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-oxoetilo (700 mg) en forma de un sólido de color pardo. Una solución de 2-cloro-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 3, 519 mg, 2,21 mmol), trietilamina (672 mg, 6,64 mmol) y etanotioato potásico (278 mg, 2,434 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-oxoetilo (700 mg) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 12 horas. La fase orgánica se evaporó al vacío para dar un líquido de color pardo, que se añadió a una columna de gel de sílice (50 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$:MeOH (gradiente: 30:1-10:1) para proporcionar 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida (20,5 mg, 0,045 mmol) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 452,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,29 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s a, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,34 (s a, 2H), 3,43 (s, 6H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 408:

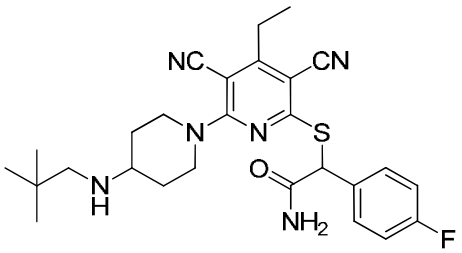
## 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 360 mg, 1,592 mmol) y monohidrato de hidrocloruro de piperidin-4-ona (245 mg, 1,592 mmol) en etanol (5 ml) a -20 ºC se añadió una solución de trietilamina (0,444 ml, 3,18 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se añadieron etanotioato potásico (218 mg, 1,911 mmol) y $Et_3N$ (0,555 ml, 3,98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 3, 591 mg, 2,389 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 40ºC. La mezcla heterogénea se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se lavó con etanol, agua, etanol y $Et_2O$, después se secó para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (425 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 438,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

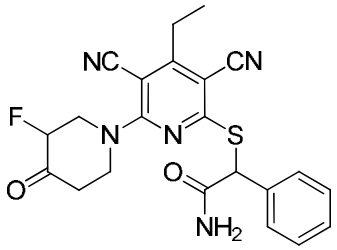



A una suspensión de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (75 mg, 0,171 mmol) en diclorometano (DCM) (0,5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-dimetilpropan-1-amina (0,022 ml, 0,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (109 mg, 0,514 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se recogió en DMSO y metanol y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mmx 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (35 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 509,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,96 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,4, 8,7 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 2,75 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,68 (s a, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,92 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,20 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H).

**Ejemplo 409:**

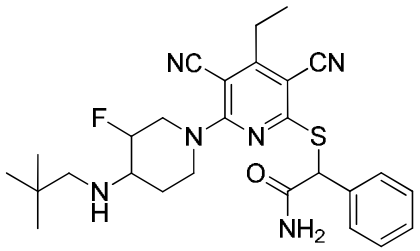
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 500 mg, 2,212 mmol) en etanol (5 ml) a -20 ºC se añadió una solución de 3-fluoropiperidin-4-ona, hidrocloruro (357 mg, 2,322 mmol) y trietilamina (0,617 ml, 4,42 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 ºC durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se añadieron etanotioato potásico (379 mg, 3,32 mmol) y $Et_3N$ (0,771 ml, 5,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1,02 g, 4,45 mmol). Después de agitar durante una noche a 40 ºC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (ISCO CombiFlash®, columna SNAP ULTRA de 120, 50-100 % de Hex/EtOAc) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (497 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM m/z = 438,1 $[M+H]^+$.

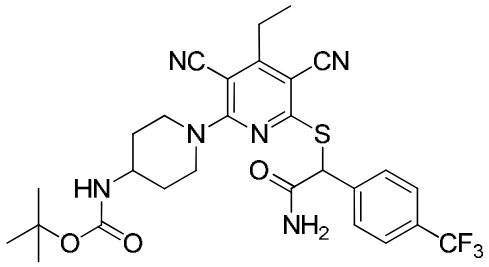
**Etapa 2: 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una solución de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (50 mg, 0,114 mmol) en una mezcla de diclorometano (DCM) (0,5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-dimetilpropan-1-amina (0,020 ml, 0,171 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió triacetoxiborohidruro sódico (37 mg, 0,175 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró. El material resultante se recogió en una mezcla de DMSO y MeOH, y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mmx 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 509,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,96 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,57 - 5,51 (m, 1H), 5,01 - 4,78 (m, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,51 (m, 1H), 1,33 (c, *J*=8,3 Hz, 1H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H).

## Ejemplo 410:
## 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida

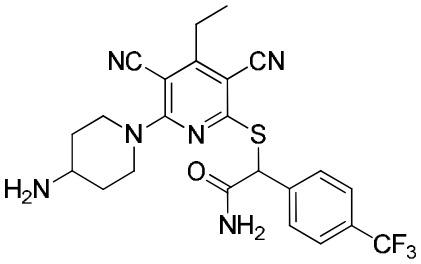
**Etapa 1: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo**



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 50 mg, 0,221 mmol) en etanol (1 ml) a -20 ºC se añadió una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (46 mg, 0,230 mmol) y trietilamina (0,032 ml, 0,232 mmol) en etanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después,

a la mezcla de reacción se añadió tioacetato potásico (32 mg, 0,280 mmol) y $Et_3N$ (0,077 ml, 0,553 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 ºC y se agitó durante 4 h, después se calentó a 40 ºC durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilo (síntesis descrita en el ejemplo 233, etapa 2, 99 mg, 0,332 mmol). La reacción se calentó a 40 ºC durante una noche. Después de enfriar la mezcla de reacción heterogénea a temperatura ambiente, el sólido que estaba presente se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con etanol, agua, etanol, $Et_2O$ y después se secó para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (68 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 589,2 $[M+H]^+$. El filtrado se concentró y el residuo restante se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir más (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (48 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 589,2 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida**



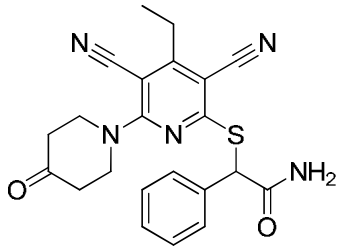

Se suspendió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (53 mg, 0,090 mmol) en una solución de HCl 4 M (1,000 ml, 4,0 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró. El material resultante se recogió en una mezcla de DMSO y MeOH, y se basificó libremente con isopropilamina. Esta mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mm x 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para producir 11 mg de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 489,0 $[M+H]^+$. En un experimento separado, se suspendió (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (41 mg, 0,070 mmol) en una solución de HCl 4 M (1,000 ml, 4,00 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró. El material resultante se recogió

en una mezcla de DMSO y MeOH, y se basificó libremente con isopropilamina. El material basificado libremente se combinó con el material purificado descrito anteriormente (11 mg) y la mezcla combinada se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, Columna Gemini de 30 mmx 50 mm, modificador de $NH_4OH$) para proporcionar 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (15 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z = 489,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,84-7,69 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,75 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,95-1,66 (m, 4H), 1,35-1,17 (m, 5H).

**Ejemplo 411:**

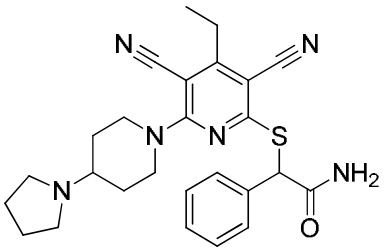
**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

**Etapa 1: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



A una suspensión de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 0,653 g, 2,89 mmol) y piperidin-4-ona, hidrocloruro, monohidrato (0,444 g, 2,89 mmol) en Etanol (20 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota trietilamina (0,443 ml, 3,18 mmol). La reacción se agitó durante 5 h. A la reacción se añadió secuencialmente en una porción tioacetato potásico (0,495 g, 4,33 mmol) y trietilamina (1,007 ml, 7,22 mmol). Después de agitar a 20 ºC durante una noche (~15 h), se añadió en una porción metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 1,324 g, 5,78 mmol) a la reacción y la reacción se agitó durante 5 h a 40 ºC. Un sólido estaba presente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (~25 ml) y se filtró a través de un embudo sinterizado de polietileno (ChemGlass OP-6602). El sólido recogido se lavó secuencialmente con agua (2x20 ml), etanol (2x20 ml) y éter dietílico (2x20 ml), y se secó concienzudamente en un horno de vacío a 60 ºC durante una noche para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (0,66 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 420,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

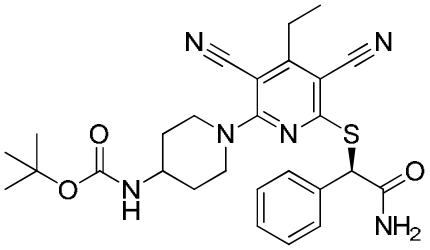


A una suspensión de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (0,049 g, 0,117 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y diclorometano (1 ml) se añadió pirrolidina (0,014 ml, 0,175 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,037 g, 0,175 mmol). La reacción fue homogénea después de 6 h. La purificación de la solución de reacción usando HPLC de fase inversa (modificador de $NH_4OH$ al 0,1 %, columna Gemini C18 de 50 x 30 mm) dio 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (33 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 475,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 - 7,32 (m, 5H), 6,63 (s a, 1H), 5,84 (s a, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,63 (dd, J = 3,4, 13,6 Hz, 2H), 3,36 - 3,16 (m, 2H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,72 (s a, 4H), 2,44 (s a, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,67 (m, 6H), 1,33 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

**Ejemplo 412:**

**(R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro**

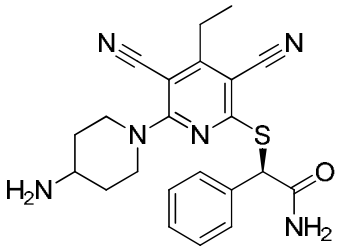
**Etapa 1: (1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo**



Una mezcla de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 81, etapa 1, 500 mg, 1,154 mmol) y tioacetato potásico (132 mg, 1,154 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 20 ºC durante 30 minutos. Después, se añadió sucesivamente trietilamina (0,193 ml, 1,385 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 3, 352 mg, 1,154 mmol). La mezcla se agitó 20 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo 100 ml y agua 100 ml. La fase orgánica se lavó con

50 ml de agua, 50 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH(50/1) para proporcionar (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (240 mg, 0,429 mmol, rendimiento de 37 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 465,2 $[M+H-t-Bu]^+$.

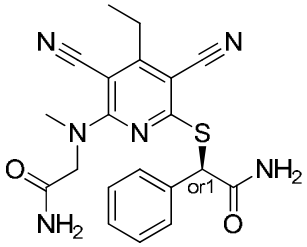
**Etapa 2: (R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro**



Una suspensión de (1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (50 mg, 0,096 mmol) en HCl (4 M en dioxano) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró sin calentamiento para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. Se purificó por HPLC prep. (10-95-A-CN (0,1 % de FA)-$H_2O$ (0,1 % de TFA)). Después se concentró (0 ºC), se trató con HCl en dioxano (2 ml), se concentró, después se trató con HCl en dioxano (2 ml), se concentró, después se liofilizó para proporcionar (R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro (12 mg, 0,026 mmol, rendimiento de 27 %) en forma de un sólido de color gris claro. CLEM m/z = 421,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ ppm; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 8,24-7,94 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 4,59 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,51 – 3,47 (m, 1H), 3,45 – 3,40 (m, 2H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 413

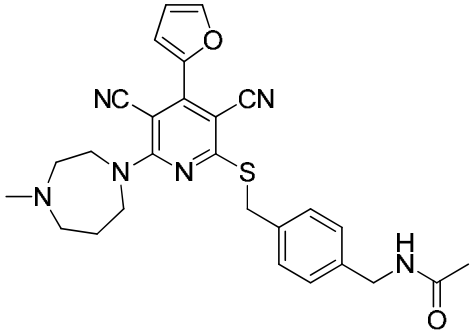
## 2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (enantiómero individual)



La mezcla racémica de 2-((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (3,00 g) se disolvió en porciones de 200 mg en 360 volúmenes (72 ml) de 1:1 de metanol:etanol en ebullición y se purificó por HPLC quiral (Chiralpak AD-H, 5 micrómetros (50 mm x 250 mm), caudal de 100 ml/min, 30:70 de n-heptano:etanol (isocrático, ningún modificador requerido)). Se realizaron un total de 60 ciclos de prep. quiral a 50 mg de racemato por ciclo. Se recogió un total de aproximadamente 15 l de solución de producto para el enantiómero 2. La solución se concentró casi a sequedad para proporcionar una suspensión de color blanco. La suspensión de color blanco se filtró para recoger el producto. Se enjuagó con etanol. La torta húmeda se secó a alto vacío a 45 ºC a un peso constante final para proporcionar 2-((6-((2-amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (1,247 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 409,1 $[M+H]^+$. Rotación óptica: Alpha D = -318 grados (DMSO, 23 ºC, C = 0,20). RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 5H), 5,59 (s, 1H), 4,52 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 414:**

**2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida**



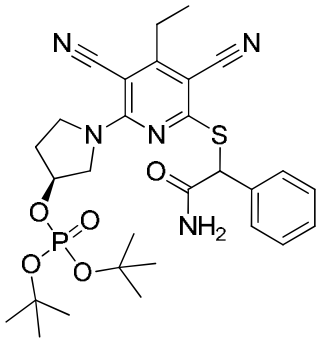
A una solución de 2,6-dicloro-4-(furan-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 135, etapa 2, 300 mg, 1,136 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió 1-metil-1,4-diazepano (123 mg, 1,079 mmol), seguido gota a gota de TEA (115 mg, 1,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió etanotioato potásico (130 mg, 1,136 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30

minutos, después se añadieron *N*-(4-(clorometil)bencil)acetamida (síntesis descrita en el ejemplo 336, etapa 3, 225 mg, 1,136 mmol) y TEA (230 mg, 2,28 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluída con 0-10 % de MeOH-DCM) y se trituró con $Et_2O$ para dar *N*-(4-(((3,5-diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida (100 mg, 0,199 mmol, rendimiento de 18 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM m/z = 500,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,02 – 3,91 (m, 4H), 2,83 – 2,76 (m, 2H), 2,67 – 2,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H). Un protón no observado.

## Ejemplo 415:

## (3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) Dihidrogenofosfato de pirrolidin-3-ilo

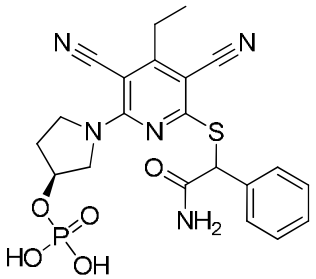
**Etapa 1: Di-*terc*-butil fosfato de (3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin -2-il) pirrolidin-3-ilo**



A una solución agitada de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il) fosfato de (*S*)-di-*terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 2, 10,0 g, 21,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) se añadió tioacetato potásico (3,65 g, 32,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a 50 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron $K_2CO_3$ (4,42 g, 32,0 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 4,89 g, 21,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de diluir la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo (1000 ml) y de agitar durante 10 min, sucedió una precipitación. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en

columna de alúmina neutra (Eluyente: 80 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar di-*terc*-butil fosfato de (3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo (4,5 g, 34 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM (*m/z*) = 600,1 $[M+H]^+$.

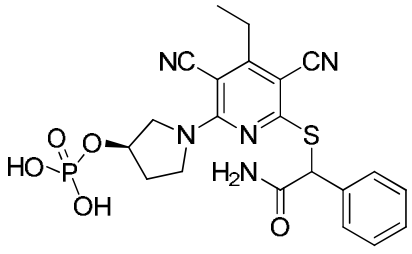
**Etapa 4: (3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) Di hidrogenofosfato de pirrolidin-3-ilo**



A una solución agitada de di-*terc*-butil fosfato de (3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (3,0 g, 5,00 mmol) en etanol (40 ml) se añadió ácido clorhídrico 2,0 M (20 ml, 40,0 mmol) en éter dietílico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto. El material en bruto se codestiló con EtOH (50 ml) y éter dietílico (50 ml) (5 veces) y se trituró con éter dietílico para proporcionar un precipitado. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar dihidrogenofosfato de (3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo (2,180 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 487,8 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,30 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 7,41 - 7,21 (m, 4 H), 5,61 (s, 1 H), 4,94 (s., 1 H), 4,10 - 3,78 (m, 4 H), 2,75 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,29 - 2,08 (m, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 416:

## Dihidrogenofosfato de (3*R*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo

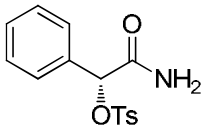


Una mezcla de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 168, etapa 2, 0,5 g, 1,227 mmol) en ácido polifosfórico (5 ml) se agitó a 50 ºC durante una noche. La mezcla se trató con hielo picado y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. (modificador de 0,1 % de TFA) para proporcionar dihidrogenofosfato de (3*R*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (200 mg, rendimiento de 33 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 487,7 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,98-10,32 (s a, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,42 – 7,26 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,09 – 3,81 (m, 4H), 2,76 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,28-2,09 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 417:

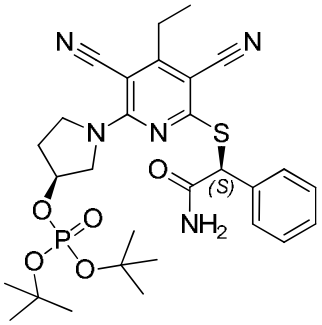
## Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo

**Etapa 1: 4-Metilbencenosulfonato de (*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo**



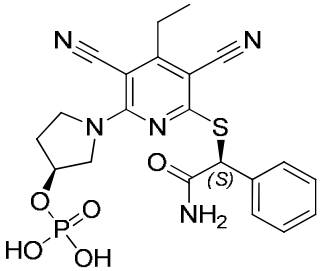

A una solución agitada de (*R*)-2-hidroxi-2-fenilacetamida (30 g, 198 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron DIPEA (104 ml, 595 mmol) y DMAP (2,425 g, 19,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, después se añadió en porciones Ts-Cl (56,8 g, 298 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2000 ml), se agitó durante 10 min, y un sólido precipitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto en bruto. El material en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 500 ml), se filtró y se secó para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (35 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 306,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: Di-*terc*-butil fosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**



A una solución agitada de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il) fosfato de (*S*)-di-*terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 2, 40,0 g, 85 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (400 ml) se añadió tioacetato potásico (14,61 g, 128 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron TEA (17,83 ml, 128 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (26,0 g, 85 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitaron durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (2000 ml)y se extrajo con EtOAc (3 x 1500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (3 x 2000 ml) y una solución de salmuera (1000 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto. El material en bruto se trituró con éter dietílico (200 ml) y n-pentano (500 ml), se filtró y se secó para proporcionar un sólido de color pardo. El material sólido se disolvió en EtOAc (1000 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar di-*terc*-butil fosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (40,02 g, 66,3 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM *m/z* = 600,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**



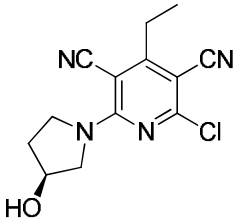
A una solución agitada de di-*terc*-butil fosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (40,0 g, 56,5 mmol) en éter dietílico (800 ml) y etanol (400 ml) se añadió ácido clorhídrico 2,0 M (400 ml, 800 mmol) en éter dietílico a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El material en bruto se codestiló con EtOH (400 ml) y éter dietílico (800 ml) (3 veces), y se secó concienzudamente para proporcionar un sólido de color pardo pálido. El sólido se trituró con una mezcla de EtOH (400 ml) y éter dietílico (800 ml), se filtró y se secó para proporcionar dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (19,0 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM *m/z* = 488,0 $[M+H]^+$. Dos lotes de dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (4,65 g y 19,0 g) se combinaron y se disolvieron en etanol (4,0 l). La solución se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró con una mezcla de EtOH y éter dietílico (300:600 ml), se filtró y se secó para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se molió concienzudamente para proporcionar dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (21,1 g) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM *m/z* = 488,0 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,89 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 3H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 2,75 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,28 - 2,07 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) (dos protones de fosfato no observados).

**Ejemplo 418:**

**Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo**

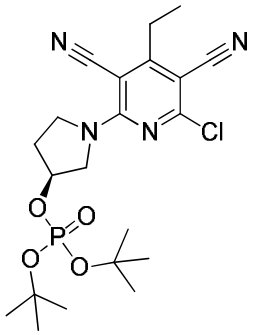
**Etapa 1: (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-3, 5-dicarbonitrilo:**




A una solución agitada de (*S*)-pirrolidin-3-ol, hidrocloruro (54,7 g, 442 mmol) en diclorometano (DCM) (3000 ml) se añadieron TEA (154 ml, 1106 mmol) y 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 100 g, 442 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2000 ml) y se extrajo con DCM (2 x 2000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 2000 ml) y una solución de salmuera (1000 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material en bruto. El material en

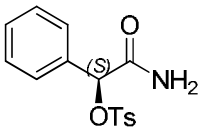
bruto se trituró con éter dietílico (1000 ml), se filtró y se secó para proporcionar (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-3, 5-dicarbonitrilo (110 g, 89 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM *m/z* = 277,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: (1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il) fosfato de (*S*)-di-*terc*-butilo:**



A una solución agitada de (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (160 g, 578 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1500 ml) se añadieron 1H-tetrazol (81 g, 1156 mmol) y dietilfosforamidito de di-*terc*-butilo (202 g, 809 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 ºC, después se añadió gota a gota 2-hidroperoxi-2-metilpropano (145 ml, 867 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bisulfito sódico (1,5 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,0 l) y una solución de salmuera (1,0 l), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de alúmina neutra (eluyente: 20 % de EtOAc en hexano) para proporcionar (1-(6-cloro-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-il) fosfato de (*S*)-di-*terc*-butilo (125 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM *m/z* = 469,2 $[M+H]^+$.

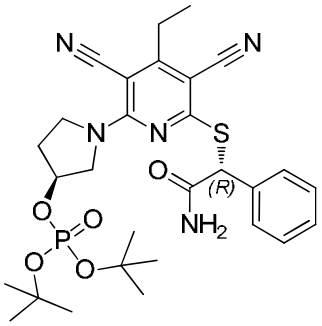
**Etapa 3: 4-Metilbencenosulfonato de (*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo**



A una solución agitada de (*S*)-2-hidroxi-2-fenilacetamida (30 g, 198 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadieron DIPEA (104 ml, 595 mmol) y DMAP (2,425 g, 19,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, después se añadió en porciones Ts-Cl (56,8 g, 298 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con

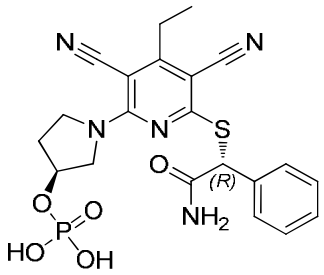
hielo (2000 ml), se agitó durante 10 min y un sólido precipitó. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto en bruto. El material en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 500 ml) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (38 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM m/z = 306,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: Di-*terc*-butil fosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo**



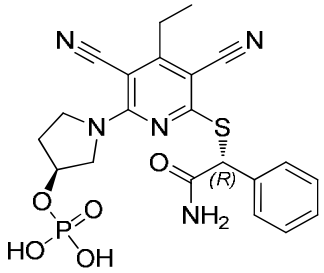
A una solución agitada de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il) fosfato de (*S*)-di-*terc*-butilo (40,0 g, 84 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (400 ml) se añadió tioacetato potásico (14,46 g, 127 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron TEA (17,65 ml, 127 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-2-oxo-1-feniletilo (28,1 g, 84 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (2000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 1500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo (3 x 2000 ml) y una solución de salmuera (1000 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se trituró con éter dietílico (200 ml) y n-pentano (1000 ml), se filtró y se secó para proporcionar un sólido de color pardo pálido. El material sólido se disolvió en EtOAc (500 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar di-*terc*-butil fosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo (38,0 g, 59 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. CLEM *m/z* = 600,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**



A una solución agitada de di-*terc*-butil fosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (38,0 g, 50,2 mmol) en etanol (400 ml) y éter dietílico (800 ml) se añadió ácido clorhídrico 2,0 M (400 ml, 800 mmol) en éter dietílico a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el material en bruto. El material en bruto se codestiló con EtOH (400 ml) y éter dietílico (800 ml) (3 veces), y se secó para proporcionar un sólido de color pardo pálido. El sólido material se trituró con EtOH (400 ml) y éter dietílico (800 ml), se filtró y se secó para proporcionar dihidrogenofosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (18,5 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 488,0 $[M+H]^+$.

**Etapa 6: Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**

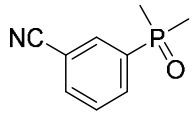


Dos lotes de dihidrogenofosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (4,7 g y 18,5 g) se combinaron y se disolvieron en etanol (4,0 l). La solución se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color blanquecino. El sólido material se trituró con una mezcla de EtOH y éter dietílico (200 ml:1000 ml), se filtró y se secó para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se molió concienzudamente con un mortero y mano de mortero para proporcionar dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (22,5 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 488,0 $[M+H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,88 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,23 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 2,73 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24 - 2,06 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). Dos protones de fosfato no observados.

**Ejemplo 419:**

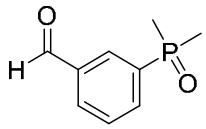
**2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida**

**Etapa 1: 3-(Dimetilfosforil)benzonitrilo:**



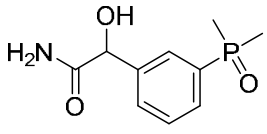
Una mezcla de 3-yodobenzonitrilo (4,9 g, 21,40 mmol), óxido de dimetilfosfina (2,00 g, 25,7 mmol), $PdOAc_2$ (0,240 g, 1,070 mmol), xantphos (0,62 g, 1,07 mmol) y fosfato potásico (5,45 g, 25,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a 120 ºC durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se concentró al vacío para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (50 g), eluyendo con DCM:MeOH = 20:1 para obtener 3-(dimetilfosforil)benzonitrilo (3,1 g, rendimiento de 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 180,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: 3-(Dimetilfosforil)benzaldehído:**



Una mezcla de 3-(dimetilfosforil)benzonitrilo (3 g, 16,75 mmol) y níquel (0,491 g, 8,37 mmol) en ácido fórmico acuoso al 88 % (100 ml) se agitó a 125 ºC durante 7 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró con Celite® y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (30 g) y se eluyó con DCM:MeOH = 40:1 para obtener 3-(dimetilfosforil)benzaldehído (3,4 g, rendimiento de 100 %, pureza 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 183,0 $[M+H]^+$.

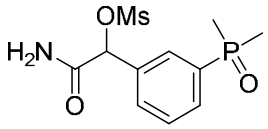
**Etapa 3: 2-(3-(Dimetilfosforil)fenil)-2-hidroxiacetamida:**



Una mezcla de 3-(dimetilfosforil)benzaldehído (3,27 g, 17,95 mmol) y 1,3-dioxoisoindolin-2-uro potásico (0,665 g, 3,59 mmol) en trimetilsilanocarbonitrilo (50 ml) se agitó a 20 ºC durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad. El residuo se

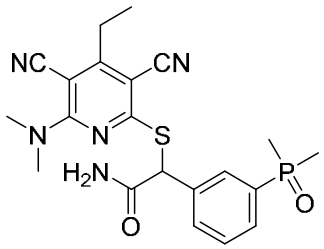
añadió a una columna de gel de sílice (30 g) y se eluyó con DCM:MeOH = 40:1 para obtener un aceite de color pardo (2,8 g). Una mezcla de este aceite de color pardo (1,4 g), cloruro de paladio (II) (0,190 g, 1,071 mmol) y acetamida (3,16 g, 53,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a 20 ºC durante 14 horas. Después, se concentró a sequedad al vacío. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (30 g) y se eluyó con DCM:MeOH = 10:1 para obtener 2-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-hidroxiacetamida (1,8 g) en forma de un aceite de color pardo. CLEM m/z = 228,1 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: Metanosulfonato de 2-amino-1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxoetilo:**



Se añadió gota a gota MsCl (0,274 ml, 3,52 mmol) a una mezcla agitada de 2-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-hidroxiacetamida (800 mg, 3,52 mmol) y TEA (0,982 ml, 7,04 mmol) en diclorometano (15 ml) y N,N-dimetilformamida (15 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (30 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$:MeOH = 10:1 para obtener el metanosulfonato de 2-amino-1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxoetilo (2,7 g, rendimiento de 76 %, pureza 30 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z = 305,9 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida**

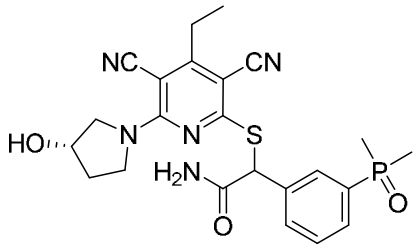


Una mezcla de 2-(dimetilamino)-4-etil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 92, etapa 3, 260 mg, 1,119 mmol), metanosulfonato de 2-amino-1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxoetilo (410 mg, 1,343 mmol) y TEA (0,468 ml, 3,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agitó a 45 ºC durante 14 horas. Después, se concentró al vacío para retirar el disolvente. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (30 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$:MeOH = 15:1 para obtener el producto en bruto y se purificó adicionalmente por

TLC prep. ($CH_2Cl_2$:MeOH = 15:1) para obtener la 2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida (126 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z = 442,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,97 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,88 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 420:**

**2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida**

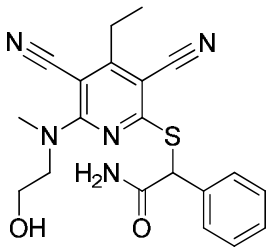


Una mezcla de (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 350 mg, 1,27 mmol) y tioacetato potásico (159 mg, 1,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 20 ºC durante 0,5 horas. Después, se añadieron metanosulfonato de 2-amino-1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 419, etapa 4, 425 mg, 1,39 mmol) y TEA (0,529 ml, 3,79 mmol), la mezcla se agitó a 20 ºC durante 24 horas. Después, se concentró al vacío para retirar el disolvente. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (30 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$:MeOH = 15:1 para obtener el producto en bruto y se purificó adicionalmente por TLC prep. ($CH_2Cl_2$/MeOH = 15/1) para obtener la 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida (103 mg, rendimiento de 17 %) en forma de un sólido de color gris. CLEM m/z = 484,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 7,98 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 4H), 2,87 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 421:**

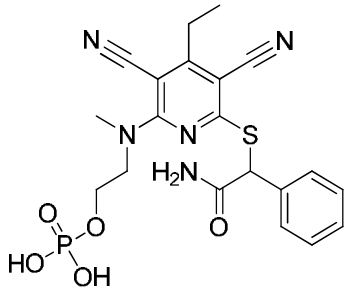
**dihidrogenofosfato de (*R*)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo:**

**Etapa 1: 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida:**



A una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 75,0 g, 0,332 mol) y TEA (46 ml, 0,332 mol) en DCM (1,5 l) se añadió gota a gota 2-(metilamino)etanol (24,9 g, 0,332 mol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EP/AE = 3/1) para proporcionar 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (74,0 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*) = 264,9 $[M+H]^+$. Una solución de 2-cloro-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3,5-dicarbonitrilo (71,3 g, 0,269 mol) y KSAc (35,9 g, 0,315 mol) en DMF (1 l) se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadieron metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 5, 72,1 g, 0,315 mol) y TEA (74,8 ml, 0,538 mol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EA (1 l) y se lavó con agua (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/MeOH = 50/1) para proporcionar 2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida (32,0 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*) = 396,1 $[M+H]^+$.

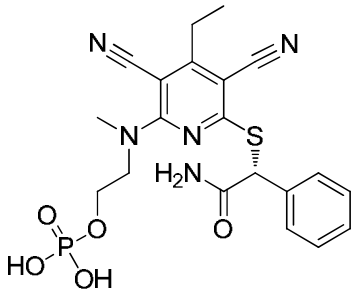
**Etapa 2: Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo:**



A una suspensión de 2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida (12,45 g, 31,5 mmol) y TEA (13,2 ml, 94,6 mmol) en THF anhidro (200 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota $POCl_3$ (14,5 g, 94,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se añadió lentamente hielo para interrumpir la reacción y la mezcla resultante

se extrajo con EA (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/DCM = 1:20) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetona y se añadió gota a gota en agua. El precipitado se filtró, se secó y se recristalizó en Me-CN para proporcionar dihidrogenofosfato de 2-((6-(2-amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (8 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (*m/z*) = 475,9 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,27 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,30 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,76 (c, *J* = 8 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 2 protones fosfato no resueltos totalmente.

**Etapa 3: Dihidrogenofosfato de (*R*)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo:**

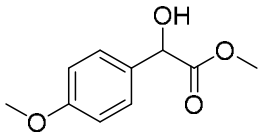


Se disolvió dihidrogenofosfato de 2-((6-(2-amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo (1,987 g) en 1:1 de heptano/EtOH caliente con algunas gotas de MSA para solubilidad, y se sometió a separación de HPLC quiral de fase normal usando 75:25:0,1 de mezcla de heptano (95:5:0,1 de Heptano:etanol:ácido metanosulfónico (MSA)); mezcla de EtOH (5:95:0,1 Heptano:EtOH:MSA); 0,1 de MSA en una columna AD-H de 30x250 mm. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se recogió en EtOAc, se lavó dos veces con agua, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 741,2 mg del pico 2. CLEM (*m/z*) = 476,1 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 7,51-7,61 (m, 2H), 7,31-7,46 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,07-4,22 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,92 (c, J = 7,60 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,60 Hz, 3H). Comparando los espectros de VCD y IR observados del producto con el espectro calculado de la estructura de (S) modelada, la configuración absoluta se asignó como dihidrogenofosfato de (R)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo.

**Ejemplo 422:**

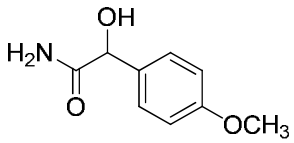
**(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida**

**Etapa 1: 2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo**



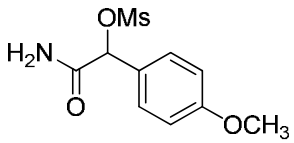
A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acético (5 g, 27,4 mmol) en metanol (50 ml) se añadió cloruro de acetilo (5,85 ml, 82 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo en bruto (5,1 g, 14,63 mmol, rendimiento de 53,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. CLEM (*m/z*) = 195,02 $[M-H]^-$.

**Etapa 2: 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetamida**



A una solución agitada de 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (5,1 g, 26,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de amonio (25 ml, 173 mmol) a TA y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El sólido material se trituró con éter dietílico (200 ml) para proporcionar 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil) acetamida (4,5 g, 16,44 mmol, rendimiento de 63,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 182,07 $[M+H]^+$.

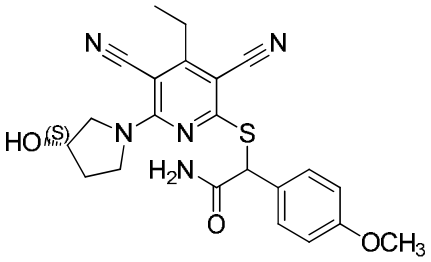
**Etapa 3: metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetilo**



A una solución agitada de 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (2 g, 11,04 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) se añadió TEA (4,62 ml, 33,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, después se añadió en porciones cloruro de metanosulfonilo (1,290 ml, 16,56 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2X100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato

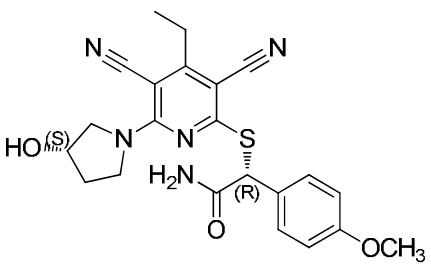
sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetilo en bruto (1,8 g, 6,60 mmol, rendimiento de 59,7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,41 (s, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,55 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8,77 Hz, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H).

**Etapa 4: 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida**



A una solución agitada de (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 1,5 g, 5,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se añadió tioacetato potásico (1,210 g, 10,60 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadieron TEA (1,477 ml, 10,60 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetilo (1,880 g, 6,89 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (gel de sílice, 40 µm, caudal 40 ml/min) usando un instrumento de purificación Grace Reveleris, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida (1,6 g, 3,64 mmol, rendimiento de 68,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 438,1[M+H]$^+$.

**Etapa 5: (*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida**

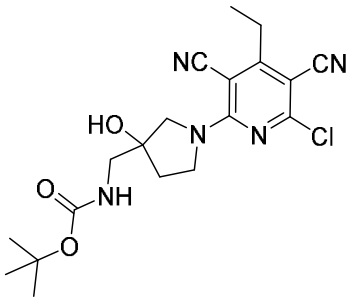


La mezcla diastereomérica de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida (1,6 g, 3,66 mmol) se separó por SFC quiral HPLC prep. (Chiralcel OJ-H (30 x 250 mm)) para proporcionar el pico 1, (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida (220 mg, 0,502 mmol, rendimiento de 13,72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM del pico 1: *m/z* = 438,08 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,80 (s, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,77 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,77 Hz, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 5,13 (d, *J* = 3,51 Hz, 1 H), 4,48-4,38 (m, 1 H), 3,98-3,79 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H), 2,75 (c, *J* = 7,67 Hz, 2 H), 2,07-1,86 (m, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3 H). Comparando el espectro de diferencia de VCD medido de (*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida menos (*S*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida con el espectro de diferencia de VCD calculado de (R) menos (S), la configuración absoluta del pico 1 se asignó como (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida.

**Ejemplo 423:**

**Hidrocloruro de (R)-2-((6-((R)-3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**

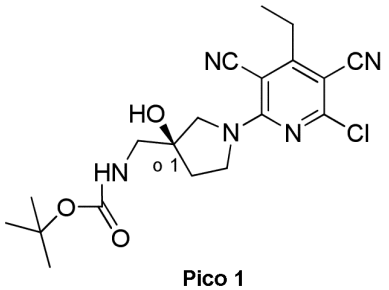
**Etapa 1: ((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo:**




A una solución agitada de ((3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,39 g, 11,06 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se añadió TEA (4,62 ml, 33,2 mmol) y se agitó a 26 ºC. Después, se añadió 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (2,5 g, 11,06 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 26 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (500 ml) y DCM (2 X 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se lavó con pentano y éter dietílico (1:1) para proporcionar ((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-

il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 406,11 $[M+H]^+$.

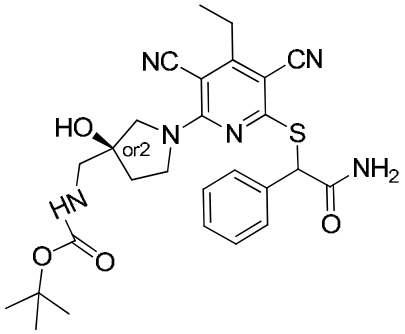
**Etapa 2: ((1-(6-Cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, estereoisómero individual:**




**Pico 1**

Se sometió ((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo a purificación de SFC quiral (Columna: Lux Cellulose-2 (4,6 x 250 mm)) y las fracciones resultantes se concentraron individualmente a presión reducida para proporcionar ((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, 34,5 %, Pico 1) en forma de un sólido de color blanquecino, un solo estereoisómero desconocido. CLEM (*m/z*): 406,20 $[M+H]^+$.

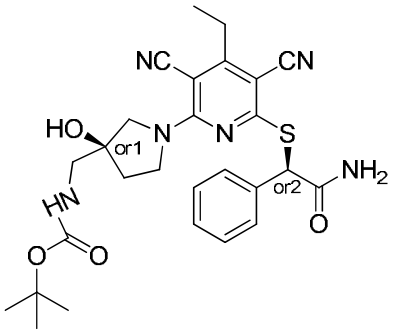
**Etapa 3: ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**.




A una solución agitada de ((1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,35 g, 3,23 mmol, Pico 1 de la etapa previa) en N,N dimetilformamida (DMF) (20 ml) se añadió tioacetato potásico (0,553 g, 4,84 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h, después se añadieron $K_2CO_3$ (0,669 g, 4,84 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-2-oxo-1-feniletilo (0,814 g, 3,55 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a 26 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión

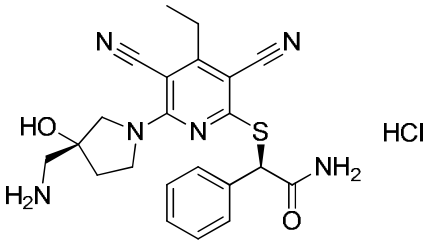
reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se lavó con éter dietílico y pentano (1:1) para proporcionar ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, 74,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, una mezcla de 2 diastereómeros. CLEM (*m/z*): 537,05 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, diastereómero individual.**



Se sometió ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, de la etapa previa) a purificación de SFC quiral (Chiralpak AD-H (30x250 mm), acetonitrilo/IPA). Las fracciones resultantes del pico 2 se concentraron a presión reducida para proporcionar ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (310 mg, 23,65 %, un diastereómero individual) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 537,25 $[M+H]^+$.

**Etapa 5: Hidrocloruro de (R)-2-((6-((R)-3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida**



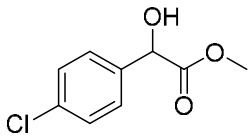
A una solución agitada de ((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (280 mg, 0,510 mmol, pico 2 de la etapa previa) en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió gota a gota TFA (0,196 ml, 2,55 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0 ºC. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener un

material en bruto. El material en bruto se lavó con éter dietílico y pentano (1:1) para obtener un compuesto en bruto en forma de una sal de TFA. El material en bruto se disolvió en etanol (15 ml) y se añadieron 5 ml de una solución de HCl 2 M en éter dietílico. La solución resultante se concentró al vacío a 40 ºC. El proceso se repitió 2 veces. El material en bruto se lavó con n-heptano (30 ml) seguido de éter dietílico (20 ml) para proporcionar hidrocloruro de (R)-2-((6-((R)-3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (214 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. La configuración absoluta del centro quiral adyacente al azufre se confirmó por análisis VCD. CLEM (m/z): 437,14 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 8,45-7,88 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,47-7,18 (m, 4H), 5,87-5,64 (m, 2H), 4,16-3,83 (m, 4H), 3,2-3,05 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,38 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 424:**

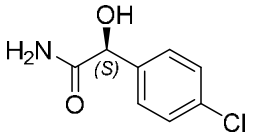
**(*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida**

**Etapa 1: 2-(4-Clorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo:**



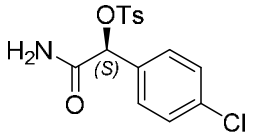

A una solución agitada de ácido 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacético ( 5 g, 26,8 mmol) en metanol (50 ml) se añadió cloruro de acetilo (5,72 ml, 80 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar todos los volátiles. Se añadió etanol frío (15 ml) al compuesto en bruto, se agitó durante 5 minutos y se filtró para proporcionar 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (4,8 g, 23,93 mmol, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,48-7,39 (m, 4H), 6,00-5,32 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,67 (s, 3H).

**Etapa 2: (*S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetamida:**



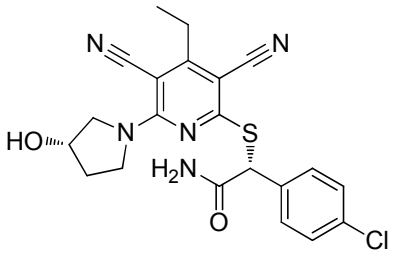
A una solución agitada de 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (4,7 g, 23,43 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de amonio (3,65 ml, 23,43 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar todos los volátiles. El producto en bruto se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetamida (2,9 g) en forma de un sólido de color blanquecino (HPLC quiral: 49,14 %, tr = 2,79, 50,88 %, tr = 3,4). Se purificó adicionalmente 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetamida (2,8 g, 14,98 mmol) por SFC quiral HPLC prep. (columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm), MeOH), para proporcionar el pico 2, (*S*)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetamida (1,1 g, 5,63 mmol, rendimiento de 37,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 184,0 $[M-H]^-$. Pico 2: $[\alpha]^D$ a 28 ºC = +86,13 (c 2, acetona), >98 % ee.

**Etapa 3: 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-2-amino-1-(4-clorofenil)-2-oxoetilo:**



A una suspensión en agitación de (S)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, 2,150 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió DIPEA (1,127 ml, 6,45 mmol), DMAP (0,263 g, 2,150 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,615 g, 3,23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó. El producto en bruto se lavó con éter dietílico (2 X 20 ml) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-2-amino-1-(4-clorofenil)-2-oxoetilo (0,330 g, rendimiento de 44,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*): 339,99 $[M+H]^+$.

**Etapa 4: (*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida:**

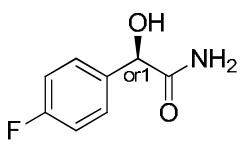


A una solución de (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 0,250 g, 0,872 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió tioacetato potásico (0,199 g, 1,743 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de acetato de etilo:éter de pet., fr: 0,5, UV activo). Se añadieron trietilamina (0,243 ml, 1,743 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-amino-1-(4-clorofenil)-2-oxoetilo (0,300 g, 0,872 mmol) a ta y se agitaron durante 4 h a ta. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de EtOAc/éter de pet., Fr: 0,4, UV activo). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y agua fría. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se lavó con pentano (2X30 ml) y éter dietílico (2 X 20 ml) para proporcionar (*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il) tio)acetamida (0,160 g, 0,356 mmol, rendimiento de 40,8 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. Comparando los espectros de VCD y IR observados del producto con el espectro calculado de las dos estructuras modeladas, se confirmó que la configuración absoluta del centro quiral adyacente a azufre era (R). CLEM (*m/z*): 440,08 $[M-H]^-$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,10 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,99-3,64 (m, 4H), 2,74 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 425:

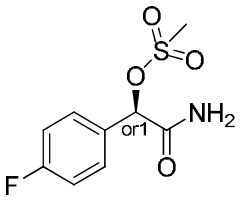
## (*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluoro fenil)acetamida

**Etapa 1: 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida, estereoisómero individual**



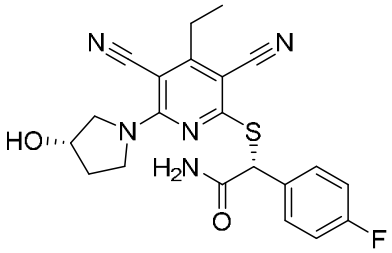
Se sometió 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 2, 4,0 g, 23,41 mmol) a SFC quiral HPLC (columna Chiralpak- AS-H ((30 x 250 mm)). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida (pico 2, 1,56 g, 9,14 mmol, rendimiento de 39,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z = 167,99 $[M-H]^-$.

**Etapa 2: metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo, estereoisómero individual**



A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida pura quiral (1,0 g, 5,85 mmol, pico 2 de la etapa previa) en DCM (10 ml) se añadió TEA (2,44 ml, 17,56 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,9 ml, 11,71 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con *n*-pentano (100 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo, estereoisómero individual (0,95 g, 61,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (m/z) = 248,00 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: (*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**



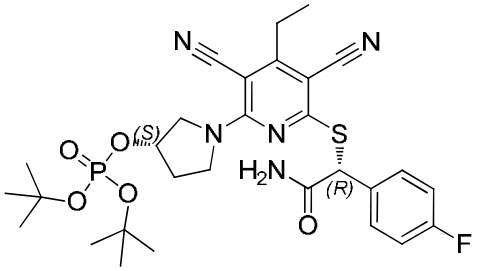
A una solución agitada de (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 650 mg, 2,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se añadió tioacetato potásico (294 mg, 2,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron TEA (0,65 ml, 4,58 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo de la etapa previa (0,694 g,

2,63 mmol). La mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (150 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío. El material en bruto se trituró con éter dietílico: acetonitrilo (10:1 (2 x30 ml)), se filtró y se secó al vacío para proporcionar (*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (420 mg, 42,3 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 426,13 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7,90 (s, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 – 7,03 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 3,89 – 3,67 (m, 4H), 2,74 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,16 – 1,86 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). Comparando la diferencia de VCD observada entre (S)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida y (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida con la diferencia de VCD entre dos compuestos de referencia analizados previamente, la configuración absoluta de este material se asignó como (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida.

**Ejemplo 426:**

**Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**

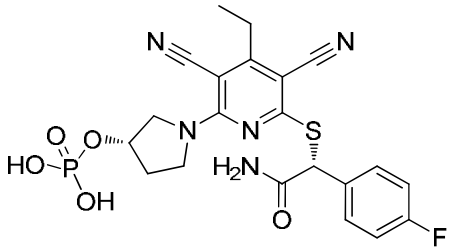
**Etapa 1: Di-*terc*-butil fosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**



A una solución agitada de (1-(6-cloro-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il) fosfato de (*S*)-di-*terc*-butilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 2, 0,6 g, 1,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 ml) se añadió tioacetato potásico (148 mg, 1,26 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Después, se añadieron TEA (0,27 ml, 1,9 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 425, etapa 2, 348 mg, 1,39 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitaron durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua (300 ml) y se secó al vacío

para proporcionar di-*terc*-butil fosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (0,86 g, 85 %). CLEM (*m/z*) = 618,26 $[M+H]^+$.

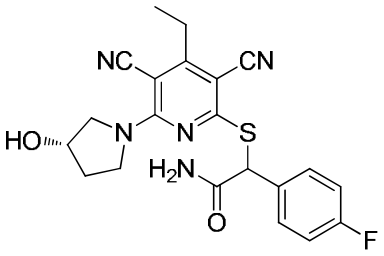
**Etapa 4: Dihidrogenofosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etil piridin-2-il)pirrolidin-3-ilo**



A una solución agitada de di-*terc*-butil fosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (0,850 g, 1,05 mmol) en etanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 2,0 M (10,59 ml, 20,23 mmol) en éter dietílico a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con una mezcla de EtOH (10 ml) y éter dietílico (30 ml). El sólido se filtró, se lavó con exceso de éter dietílico (200 ml) y se secó al vacío para proporcionar dihidrogenofosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo (290 mg, 53,2 %) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (*m/z*) = 506,21 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (t, *J*=8,77 Hz, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,96 -4,90 (m, 1H), 3,87 - 4,10 (m, 4H), 2,74 (c, *J*=7,67 Hz, 2H), 2,26 – 2,07 (m, 2H), 1,19 (t, *J*=7,56 Hz, 3H), 2 protones no resueltos totalmente. Basada en la diferencia de VCD entre (S)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida y (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida, dos compuestos de referencia analizados previamente, la configuración absoluta de este material se asignó como dihidrogenofosfato de (S)-1-(6-(((R)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo.

**Ejemplo 427:**

**2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-fluorofenil) acetamida**

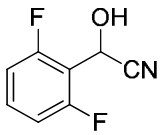


A una solución agitada de (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 550 mg, 1,789 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), se añadió tioacetato potásico (204 mg, 1,789 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Después, se añadió carbonato potásico (247 mg, 1,789 mmol), seguido de metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 3, 750 mg, 2,022 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) y se secó al vacío para obtener un material en bruto. El material en bruto se trituró con 10 % de metanol en éter dietílico (30 ml), seguido de n-pentano (30 ml) para obtener un material en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-fluorofenil) acetamida (300 mg, 38,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 426,00 $[M + H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,77 Hz, 2H), 5,65 - 5,62 (m, 1H), 5,14 - 5,11 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,02 - 3,65 (m, 4H), 2,74 (c, *J* = 7,67 Hz, 2H), 2,07 - 1,85 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H).

## Ejemplo 428:

## 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 6-difluorofenil) acetamida

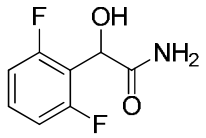
**Etapa 1: 2-(2, 6-difluorofenil)-2-hidroxiacetonitrilo**



A una solución agitada de 2,6-difluorobenzaldehído (2,0 g, 13,79 mmol) en DCM (40 ml) se añadió TMS--CN (3,77 ml, 27,6 mmol), seguido de yoduro de cinc (0,889 g, 2,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre

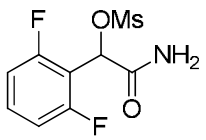
sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2, 6-difluorofenil)-2-((trimetilsilil) oxi) acetonitrilo en bruto (2,5 g, 75 %) en forma de un líquido de color amarillo en bruto. Usado sin purificación adicional. A una solución agitada de 2-(2,6-difluorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (2,3 g, 9,53 mmol) en DCM (30 ml) se añadió ácido clorhídrico (14,30 ml, 28,6 mmol) en agua (solución 2 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con la mezcla de éter dietílico (10 ml) en éter de pet. (30 ml) para proporcionar 2-(2, 6-difluorofenil)-2-hidroxiacetonitrilo (1,5 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,77 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,08 (m, 3H), 5,93 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H).

**Etapa 2: 2-(2, 6-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida**




A una suspensión agitada de 2-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxiacetonitrilo (1,4 g, 8,28 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) se añadió $H_2SO_4$ (0,882 ml, 16,56 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. de $NaHCO_3$ (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter dietílico (20 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(2, 6-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (800 mg, 51,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,58 - 7,32 (m, 3H), 7,05 (t, *J* = 8,44 Hz, 2H), 6,37 (d, *J* = 5,48 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H).

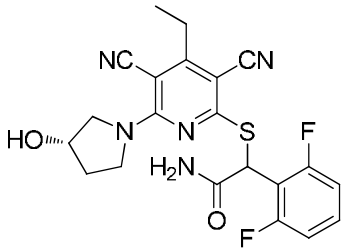
**Etapa 3: metanosulfonato de 2-amino-1-(2, 6-difluorofenil)-2-oxoetilo**




A una suspensión agitada de 2-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (800 mg, 4,27 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) se añadió trietilamina (1,216 ml, 8,55 mmol) y cloruro de metano

sulfonilo (0,408 ml, 5,13 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). La capa orgánica combinada (únicamente acetato de etilo) se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo (0,98 g, rendimiento de 77 %) en forma de un sólido de color rosa claro. CLEM (*m/z*) = 266,06 $[M + H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 6-difluorofenil) acetamida**

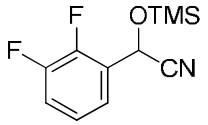


A una solución agitada de (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 0,90 g, 2,93 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió tioacetato potásico (0,512 g, 4,39 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción, se añadieron carbonato potásico (0,619 g, 4,39 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo (0,872 g, 2,93 mmol) y se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Este material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyendo con 4 % de MeOH en DCM) para obtener un sólido de color pardo pálido. El sólido de color pardo pálido se trituró con una mezcla de metanol (1 ml) en éter dietílico (15 ml) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,6-difluorofenil)acetamida (148 mg, 11,38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 444,07 $[M + H]^+$. RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,59 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,44 Hz, 2H), 6,25 - 6,23 (m, 1H), 5,18 – 5,15 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,69 - 4,02 (m, 4H), 2,78 (c, *J* = 7,53 Hz, 2H), 1,87 - 2,12 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H).

**Ejemplo 429:**

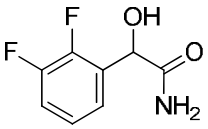
**2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 3-difluorofenil) acetamida**

**Etapa 1: 2-(2, 3-difluorofenil)-2-((trimetilsilil) oxi) acetonitrilo**



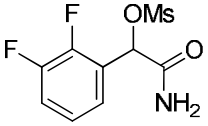

A una solución agitada de 2,3-difluorobenzaldehído (5 g, 35,2 mmol) en diclorometano (DCM) (60 ml) se añadió yoduro de cinc (2,246 g, 7,04 mmol) y TMS--CN (5,66 ml, 42,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,3-difluorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (5,1 g, 54 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CG-EM (*m/z*) = 241,1 $[M]^+$.

**Etapa 2: 2-(2, 3-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida**




A una solución agitada de 2-(2,3-difluorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (6 g, 24,86 mmol) en diclorometano (DCM) (60 ml) se añadió ácido sulfúrico (5,325 ml, 100 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió hidróxido de amonio (10 ml, 257 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó con n-pentano (3 x 20 ml) para proporcionar 2-(2, 3-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (1,1 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 188,04 $[M + H]^+$.

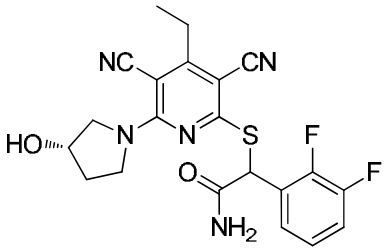
**Etapa 3: metanosulfonato de 2-amino-1-(2, 3-difluorofenil)-2-oxoetilo**




A una suspensión agitada de 2-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (1 g, 5,34 mmol), TEA (2,234 ml, 16,03 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) se añadió cloruro de metano sulfonilo

(0,833 ml, 10,69 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 X 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter dietílico (3 X 20 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2,3-difluorofenil)-2-oxoetilo (600 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 266,25 $[M + H]^+$.

**Etapa 4: 2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 3-difluorofenil) acetamida.**

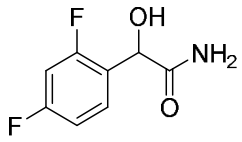



A una solución agitada de (*S*)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 600 mg, 1,930 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml), se añadió tioacetato potásico (331 mg, 2,89 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron carbonato potásico (533 mg, 3,86 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(2,3-difluorofenil)-2-oxoetilo (563 mg, 2,123 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Este material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200, eluyente, 60 % de acetato de etilo en éter de pet.) para proporcionar 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,3-difluorofenil) acetamida (286 mg, 33,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 444,13 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 5,92 - 5,90 (m, 1H), 5,19 - 5,09 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,98 - 3,63 (m, 4H), 2,76 (c, *J* = 7,60 Hz, 2H), 2,05 – 1,86 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H).

## Ejemplo 430:

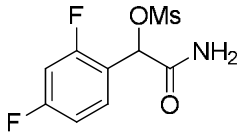
## 2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida

**Etapa 1: 2-(2, 4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida**



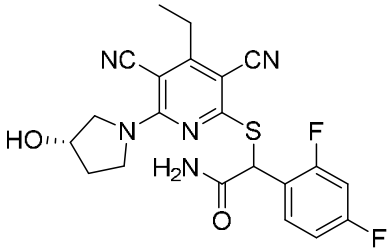
A una solución agitada de ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacético (1 g, 5,21 mmol) en metanol (50 ml) se añadió cloruro de acetilo (1,17 ml, 15,63 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió amoniaco ac. (7,24 ml, 52,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, después se añadió etanol frío (15 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró para proporcionar 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (800 mg, rendimiento de 74,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 188,04 $[M+H]^+$. Usado sin purificación adicional.

**Etapa 2: metanosulfonato de 2-amino-1-(2, 4-difluorofenil)-2-oxoetilo**



A una solución agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (0,800 g, 3,89 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió trietilamina (3,39 ml, 12,57 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,631 ml, 6,28 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter dietílico (3 X 10 ml), se filtró y se secó al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-amino-1-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo (1,3 g, rendimiento de 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 266,10 $[M+H]^+$.

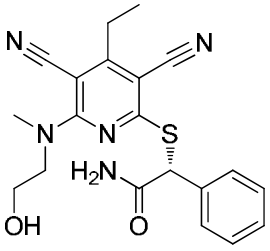
**Etapa 3: 2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida**



A una solución de (S)-2-cloro-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-3, 5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 418, etapa 1, 1,0 g, 3,25 mmol) en N, N-dimetilformamida (30 ml) se añadió tioacetato potásico (0,379 g, 3,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con $K_2CO_3$ (1,198 g, 3,25 mmol) y metanosulfonato de 2-amino-1-(2, 4-difluorofenil)-2-oxoetilo (1,198 g, 3,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 30 min. Después, se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se trituró con acetonitrilo para proporcionar 2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida (0,485 g, rendimiento de 33,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (*m/z*) = 444,00 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,62 - 7,51 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 1 H), 7,13 (t, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 5,16 - 5,09 (m, 1 H), 4,43 – 4,35 (m, 1 H), 3,94 - 3,58 (m, 4 H), 2,76 (c, *J* = 7,31 Hz, 2 H), 2,04 – 1,84 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H).

## Ejemplo 431

## (R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida



Pico 2

Se disolvió 2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (500 mg, síntesis descrita en el ejemplo 147) en 30 ml de EtOH caliente y se sometió a separación de HPLC quiral de fase normal usando un sistema de disolventes 60:30 de n-heptano:etanol (sin modificador) en una columna Chiralpak AD-H, 5 micrómetros. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 230 mg del segundo pico de elusión.

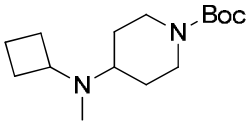
2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida.

Comparando los espectros de VCD e IR observados del producto con el espectro calculado de la estructura de (R) modelada, la configuración absoluta se asignó como (R). CLEM (m/z) = 396,2 $[M+H]^+$. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,27-7,43 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,85 (t, J = 5,45 Hz, 1H), 3,97-3,79 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,76 (c, J = 7,52 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

## Ejemplo 432

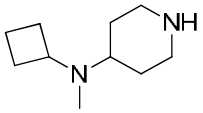
## 2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida

**Etapa 1: 4-(Ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



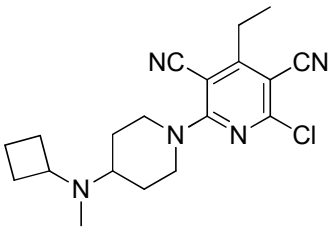

Una mezcla de N-metilciclobutanamina (550 mg, 6,46 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1287 mg, 6,46 mmol) se agitó en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió AcOH (0,037 ml, 0,646 mmol) y cianoborohidruro sódico (609 mg, 9,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se repartió entre 25 ml de diclorometano y 25 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 10 ml de agua 3 veces, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar 4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (m/z) = 269,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 2: N-Ciclobutil-N-metilpiperidin-4-amina**



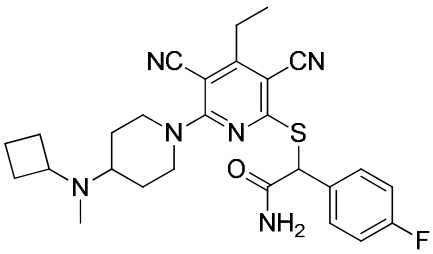

Se disolvió 4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 2,161 mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió gota a gota TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar N-ciclobutil-N-metilpiperidin-4-amina (300 mg). CLEM (m/z) = 169,3 $[M+H]^+$.

**Etapa 3: 2-Cloro-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo**




Se añadió gota a gota N-ciclobutil-N-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,891 mmol) y trietilamina (0,248 ml, 1,783 mmol) en DMF (10 ml) a 2,6-dicloro-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (síntesis descrita en el ejemplo 3, etapa 2, 202 mg, 0,891 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 25 ml de agua y 25 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (4 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH(100/1) para proporcionar 2-cloro-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (160 mg). CLEM (m/z) = 358,2 $[M+H]^+$.

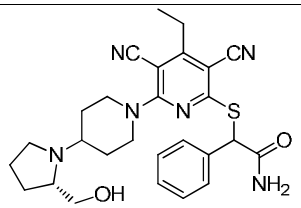
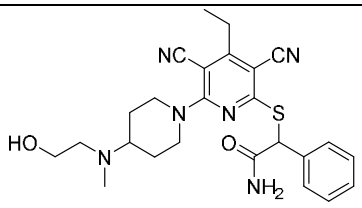
**Etapa 4: 2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida**

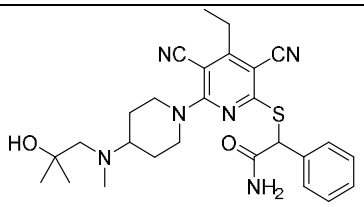
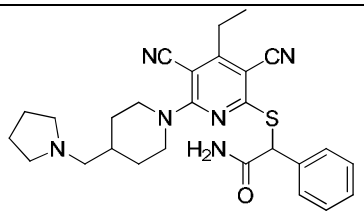
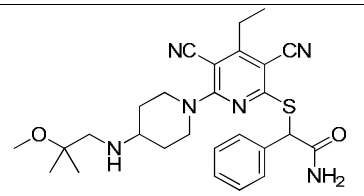
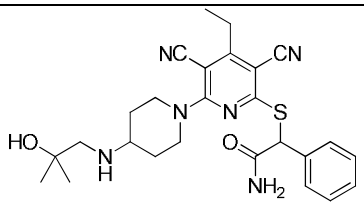


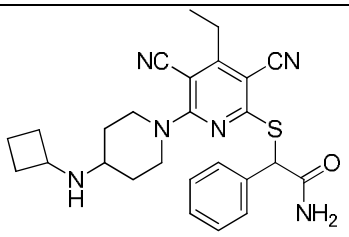
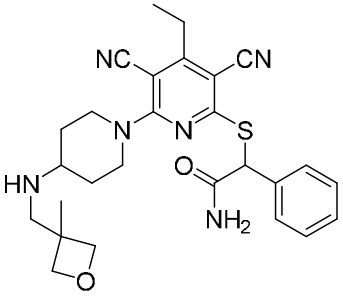
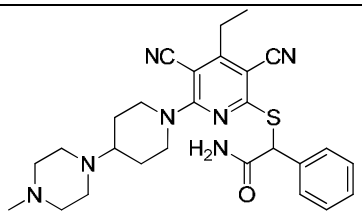
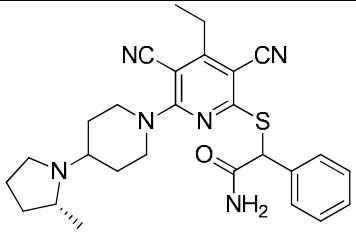

Se agitó 2-cloro-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo (160 mg, 0,447 mmol) y tioacetato potásico (51,1 mg, 0,447 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió metanosulfonato de 2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (síntesis descrita en el ejemplo 207, etapa 3, 111 mg, 0,447 mmol) y trietilamina (0,125 ml, 0,894 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 25 ml de agua, 25 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con $CH_2Cl_2$/MeOH. El disolvente se evaporó al vacío para dar 2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida (45 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (m/z) = 507,3

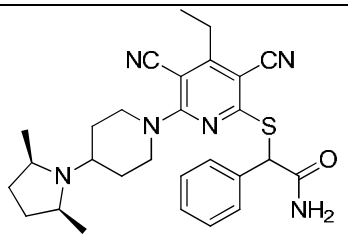
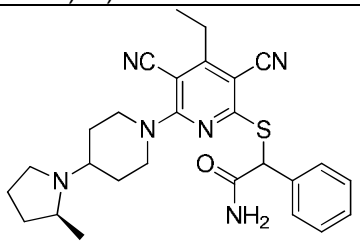
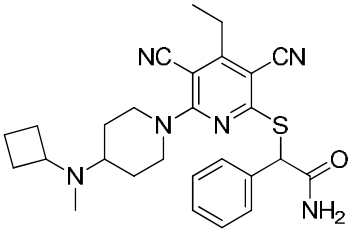
[M+H]$^+$. RMN $^1$H (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,89-4,79 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 26,5, 13,4 Hz, 2H), 2,93 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,41-2,20 (m, 4H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,76 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

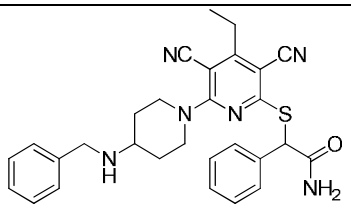
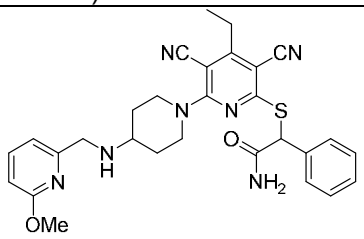
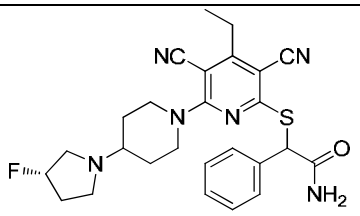
Los compuestos en la Tabla 1 siguiente (Ejemplos 441 a 696) se prepararon generalmente de acuerdo con los procedimientos anteriores y se preparan fácilmente por los expertos en la materia. Como se usa en la tabla posterior y a lo largo de la memoria descriptiva, los estereocentros marcados con "or1" indican un solo estereocentro indefinido.

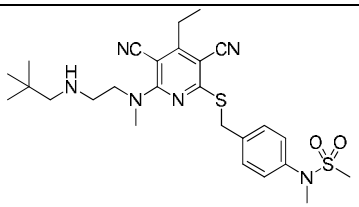
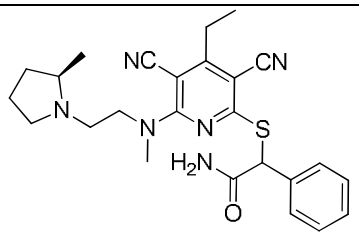
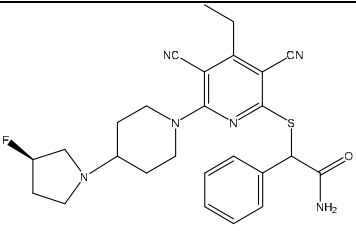
| Ejemplo | Estructura/Nombre | CLEM m/z | RMN 1H |
|---|---|---|---|
| **441** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 505,3 [M+H]$^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 6,64 – 6,47 (m, 1H), 5,97 – 5,66 (m, 1H), 5,42 – 5,34 (m, 1H), 4,79 – 4,66 (m, 2H), 3,77 – 3,54 (m, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 1H), 3,26 – 3,05 (m, 11,2 Hz, 4H), 2,94 (c, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,73 – 2,58 (m, 1H), 2,14 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,62 (m, 7H), 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **443** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,3 [M+H]$^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,12 (dd, *J* = 22,3; 11,5 Hz, 2H), 2,94 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,88 – 2,61 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

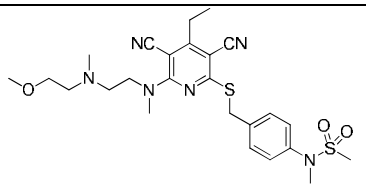
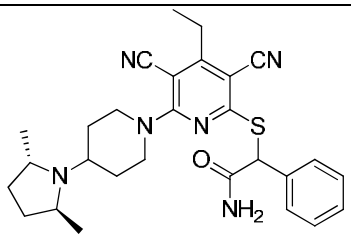
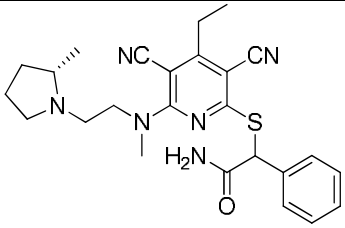
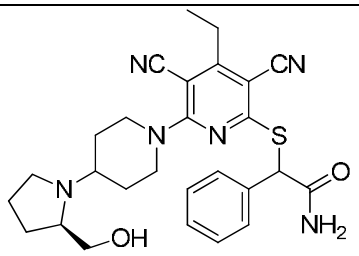
| | | | |
|---|---|---|---|
| **444** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 507,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,23 – 3,11 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,93 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,82 – 2,50 (m, 5H), 2,21 – 2,01 (m, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,61 (m, 1H), 1,39 – 1,23 (m, 9H). |
| **445** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 488,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,68 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79 – 2,48 (m, 6H), 2,01-1,89 (m, 7H), 1,43-1,29 (m, 5H). |
| **446** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 506,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 – 7,31 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,17 (s, 6H), 3,05 (s, 2H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,68 (s a, 2H), 1,22 (m, 9H). |
| **447** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 492,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,69 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,37 – 1,23 (m, 9H). |

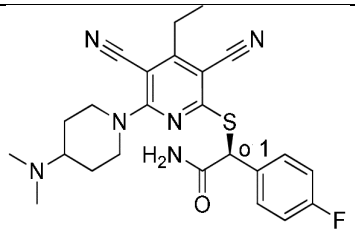
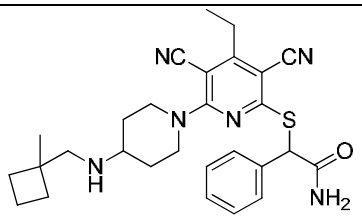
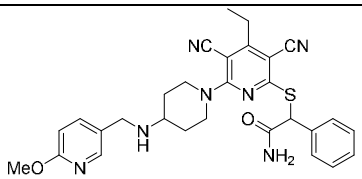
| | | | |
|---|---|---|---|
| **448** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 475,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,94 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,73 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,89 - 1,64 (m, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **449** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 504,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 6,58 (s a, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 2H), 4,47 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,99 – 2,84 (m, 5H), 2,10 (s a, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,38 – 1,30 (m, 6H). |
| **450** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 503,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,54 (s a, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,71 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 23,0, 11,3 Hz, 2H), 2,93 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86-2,56 (m, 9H), 2,41 (s, 3H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **451** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 489,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,90– 4,80 (m, 2H), 3,92 – 3,79 (s, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 3,31 – 3,13 (m, 3H), 2,93 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 – 2,16 (m, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 3H), |

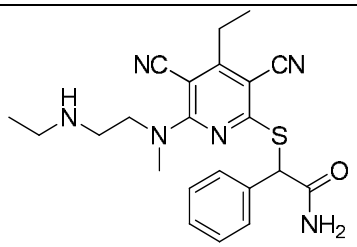
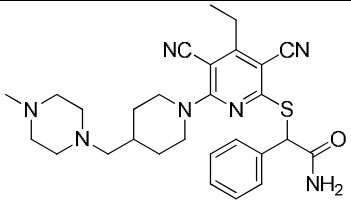
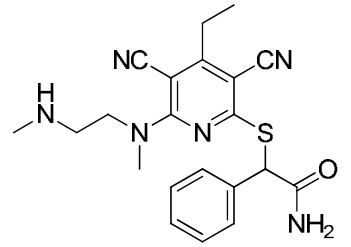
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,45 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **452** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 502,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 4,77 – 4,59 (m, 2H), 3,18 – 2,82 (m, 5H), 2,75 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90 – 1,64 (m, 4H), 1,50 – 1,30 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,01 (s, 6H). |
| **453** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 489,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 3H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **454** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperi | 489,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,90 – 4,85 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,85-1,75 |

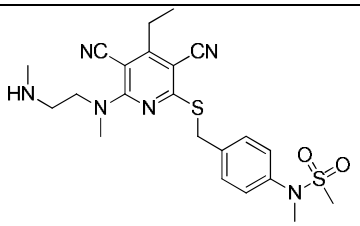
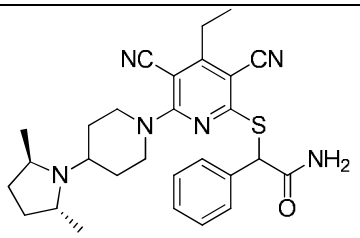
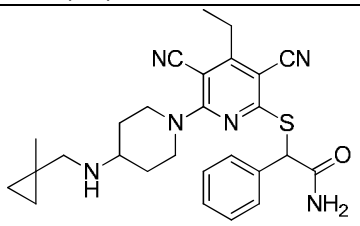
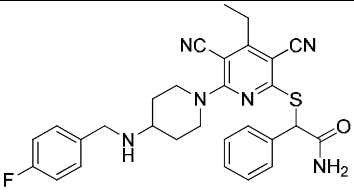
| | | | |
|---|---|---|---|
| | din-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **455** |  <br>2-(6-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 510,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,49 – 7,09 (m, 10H), 5,54 (s, 1H), 4,41 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **456** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 542,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 4H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 3,97 – 3,73 (m, 5H), 3,33 – 3,26 (m, 3H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 2H), 1,51 – 1,36 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **457** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 492,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 5,30 (m, 0,5H), 5,15 (m, 0,5H), 4,75-4,65 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 3,17 – 3,00 (m, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,80 (ddd, J = 32,1, 12,0, 5,0 Hz, 1H), 2,61 – 2,45 (m, 2H), 2,23 (dtd, J = 20,7, 14,6, 6,3 Hz, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 3H), |

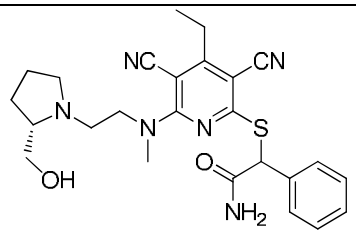
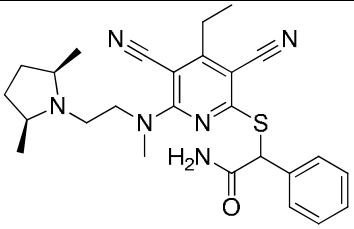
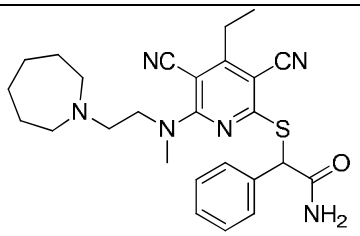
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,67 – 1,53 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **458** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 529,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,99 – 2,86 (m, 7H), 2,36 (s, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H). |
| **459** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 463,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,47-7,34 (m, 3H), 5,53-5,57 (m, 1H), 4,31 – 3,99 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,64-3,35 (m, 5H), 3,13-2,66 (m, 4H), 2,28-2,08 (m, 1H), 2,05-1,83 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). |
| **460** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 493,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 5,62 (s a, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,29-5,15 (m, 1H), 4,69-4,51 (m, 2H), 3,35 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,13 – 2,70 (m, 5H), 2,65-2,38 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 4H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |

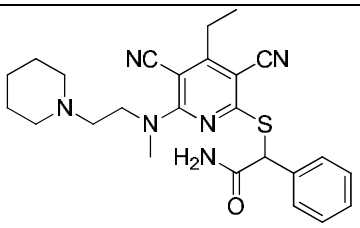
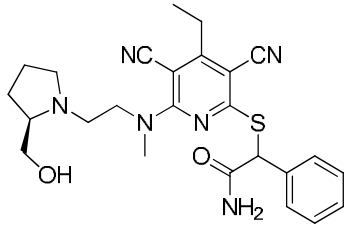
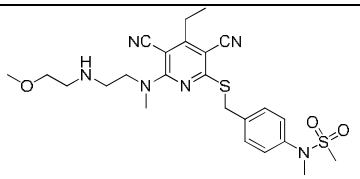
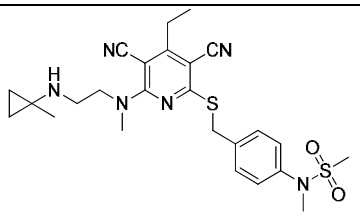
| | | | |
|---|---|---|---|
| **461** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 531,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 – 3,42 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 5H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **462** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 503,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 2H), 3,64 –3,40 (m, 2H), 3,24 – 3,05 (m, 3H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 – 2,07 (m, 4H), 1,76 – 1,47 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H). |
| **463** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 463,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,53 – 7,25 (m, 3H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,36-3,93 (m, 2H), 3,86 – 3,56 (m, 3H), 3,56-3,48 (m, 3H), 3,42-3,16 (m, 2H), 2,96 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **464** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1- | 505,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 6,64-6,53 (m, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 3,76 – 3,38 (m, 3H), 3,22-3,06 (m, 4H), 3,00 – 2,83 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

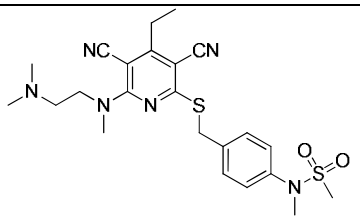
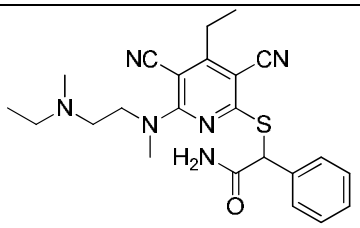
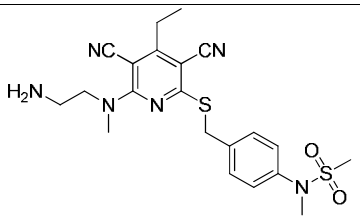
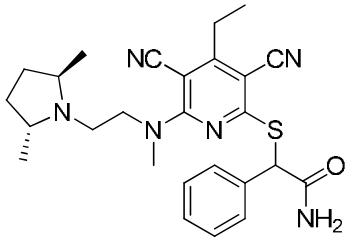
| | | | |
|---|---|---|---|
| | il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | |
| **465** |  <br>ISÓMERO 1<br>2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida, Sal del ácido fórmico | 467,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$) δ 9,94 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,43 (s a, 1H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,51 (s a, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 8H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,14 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,53-1,77 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H) |
| **466** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclobutil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 502,7 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 4,83 (t, J = 15,8 Hz, 2H), 3,51 – 3,36 (m, 1H), 3,23 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,94 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 2,11 – 1,95 (m, 4H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,36 – 1,27 (m, 6H). |
| **467** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1- | 542,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,48 – 7,32 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,75 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,29-3,14 (m, 3H), 2,92 (c, J = 7,6 Hz, 2H), |

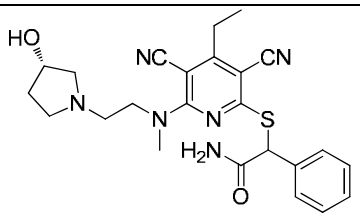
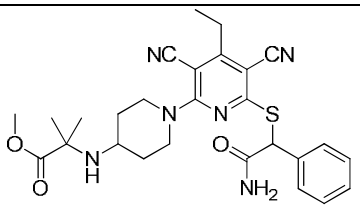
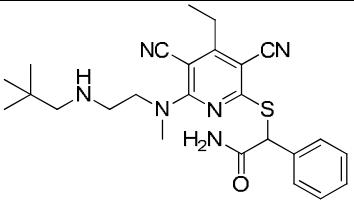
| | | | |
|---|---|---|---|
| | il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | 2,23 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **468** |  <br>2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 422,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,91 (m, 2H), 2,79 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). |
| **469** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 517,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,68 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 2,93 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67-2,46 (m, 7H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,04 – 1,79 (m, 4H), 1,36-1,27 (m, 5H). |
| **470** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 409,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 6,21 (s a, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,98 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,99 – 2,86 (m, 4H), 2,54-2,44 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |

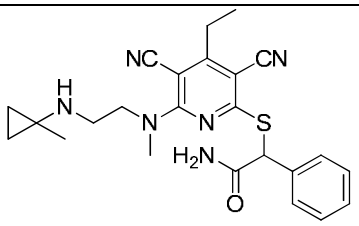
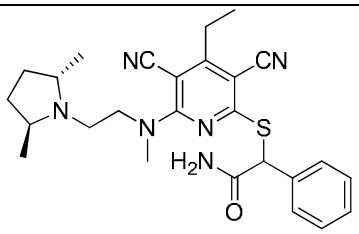
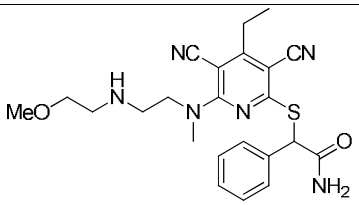
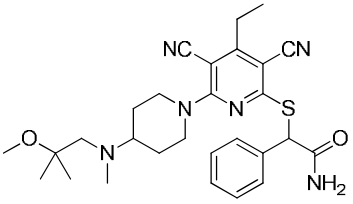
| | | | |
|---|---|---|---|
| **471** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 473,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **472** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 502,7 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 3,23 – 3,12 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 – 2,08 (m, 4H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 5,8 Hz, 6H). |
| **473** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclopropil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 489,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,49 – 7,34 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,81 (t, *J* = 13,9 Hz, 2H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,29 – 3,12 (m, 2H), 3,05 – 2,84 (m, 4H), 2,27 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,81 – 1,64 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,66 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 0,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H). |
| **474** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-fluorobencil)amino)piperidin- | 528,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 6H), 5,58 (s, 1H), 4,65 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,22 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27-2,24 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |

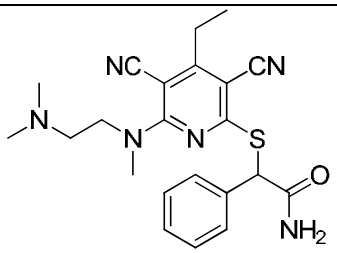
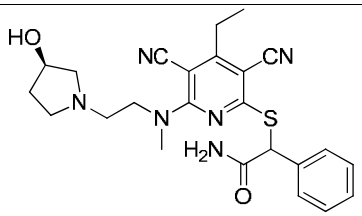
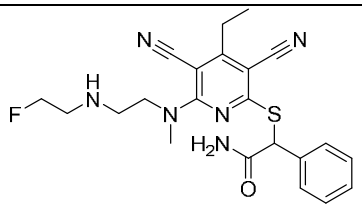
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | |
| **475** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 478,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 5,63-5,59 (m, 1H), 4,23 – 3,89 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **476** |  <br>2-(3,5-diciano-6-((2-((2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 477,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 – 7,27 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 5H), 0,97 (t, J = 5,9 Hz, 6H). |
| **477** |  <br>2-((6-((2-(azepan-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 476,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (s, 6H), 2,94 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,10-1,86 (m, 4H), 1,82-1,62 (m, 4H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

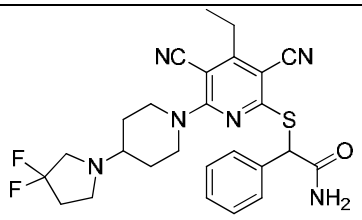
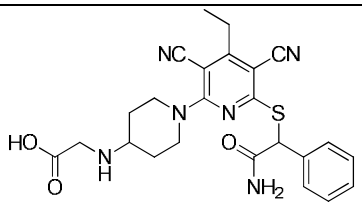
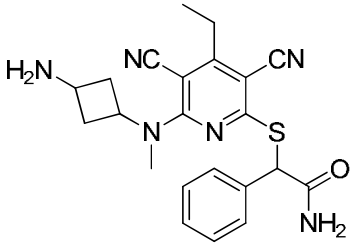
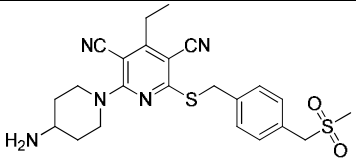
| | | | |
|---|---|---|---|
| **478** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 462,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,45 – 7,29 (m, 4H), 6,05 (s a, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,44-2,52 (m, 8H), 2,05-1,55 (m, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **479** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 478,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 5,61 (s, 1H), 4,24 – 3,85 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,91 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (s a, 2H), 2,45 (s a, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **480** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 517,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 10,0, 5,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,99 – 2,90 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,83 – 2,78 (m, 2H), 1,74 (s a, 1H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **481** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((1-metilciclopropil)amino)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 513,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,34 (s a, 3H), 3,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,94 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,38 – 1,27 (m, 6H), 0,77-0,62 (m, 2H), 0,46 (s, 2H). |

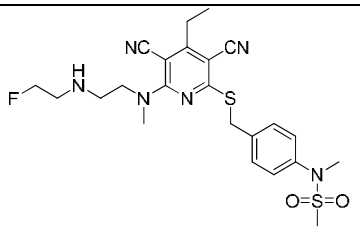
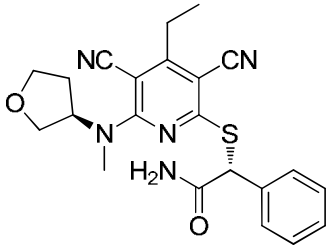
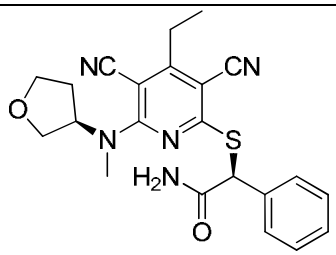
| | | | |
|---|---|---|---|
| **482** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 487,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,92 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **483** |  <br>2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etil(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 437,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,76 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,39 – 2,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H). |
| **484** |  <br>N-(4-(((6-((2-aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 459,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 5H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **485** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4- | 476,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,26 (m, 4H), 5,62-5,51 (m, 1H), 3,99 – 3,76 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,87 – 2,65 (m, 4H), 1,93 – 1,67 (m, 2H), 1,32 – 1,13 (m, 5H), 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H). |

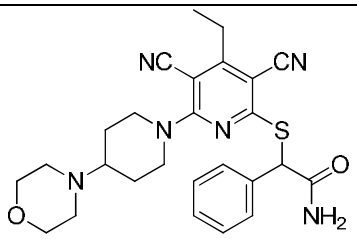
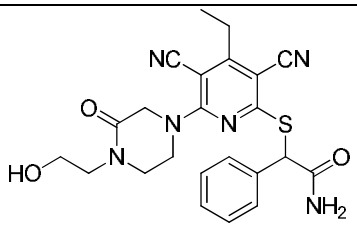
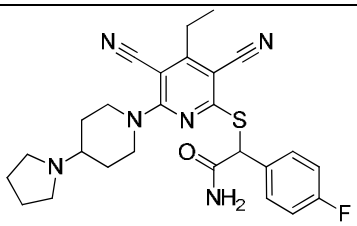
| | | | |
|---|---|---|---|
| | etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | |
| **486** |  <br>2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 464,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,98 – 2,77 (m, 6H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,19, 2,09 (m, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **487** |  <br>2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo | 521,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 2,90 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 1,98 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,49 (c, J = 24,5, 13,1 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **488** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 465,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,07-3,76 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,06 – 2,87 (m, 4H), 2,47 (s, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H). |

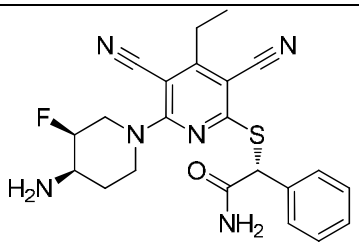
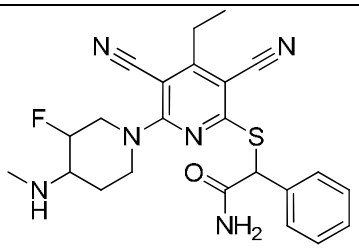
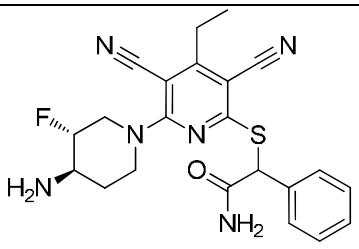
| | | | |
|---|---|---|---|
| **489** |  <br>2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(1-metilciclopropilamino)etil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 449,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, *J* = 6,5, 2,9 Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,29-3,14 (m, 2H), 2,96 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (s a, 2H), 0,68 (s a, 2H). |
| **490** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 477,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,20 (m, 4H), 5,61-5,52 (m, 1H), 4,00 – 3,74 (m, 2H), 3,34 (s, 1,5H), 3,33 (s, 1,5H), 2,97 (s, 2H), 2,86-2,62 (m, 4H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,30-1,09 (m, 5H), 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 6H). |
| **491** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 453,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 –7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,61 – 4,51 (m, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,33 – 3,13 (m, 4H), 2,96 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **492** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino)pipe | 521,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,91 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,80-2,26 (m, 6H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H). |

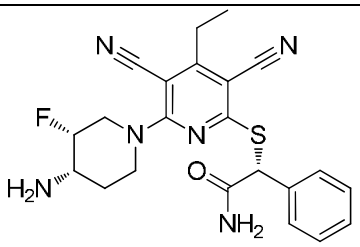
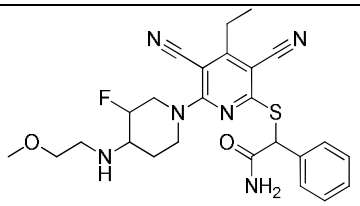
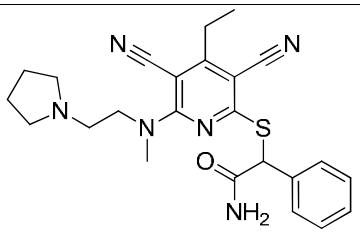
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ridin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | |
| **493** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 422,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 5,93 (s a, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 2H), 2,95 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90-2,72 (m, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **494** |  <br>2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 465,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 5,66-5,59 (m, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,24-4,07 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,97 – 2,76 (m, 6H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,14 (td, *J* = 14,3, 7,4 Hz, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **495** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 440,7 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 4,78 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,18 – 3,91 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,95 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,7 Hz, 3H). |

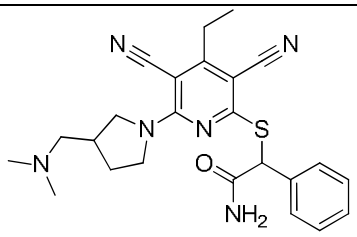
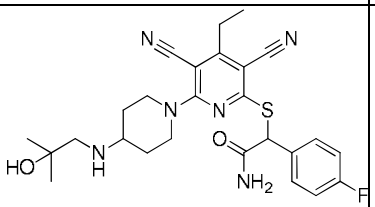
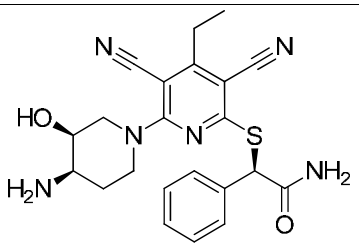
| | | | |
|---|---|---|---|
| **496** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 510,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,43 (s a, 2H), 3,32 – 3,16 (m, 2H), 2,98 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 2,79-2,72 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,92 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **497** |  <br>ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)acético | 478,7 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,98 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,58 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 3,52 (c, J = 27,4, 14,3 Hz, 5H), 2,83 – 2,72 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H). |
| **498** |  <br>2-((6-((3-aminociclobutil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 421,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (s a, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,52 – 7,24 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 5,60-5,40 (m, 1H), 3,74 (s a, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,84-2,66 (m, 4H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). |
| **499** |  <br>2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-6-((4-((metilsulfonil)metil)bencil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo | 470,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO) δ 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,51-4,41 (m, 4H), 3,32 – 3,15 (m, 5H), 2,90 (s, 3H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

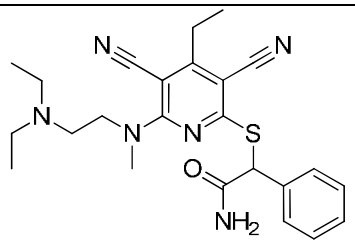
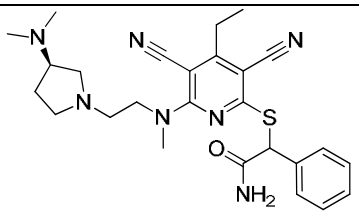
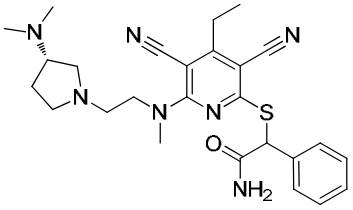
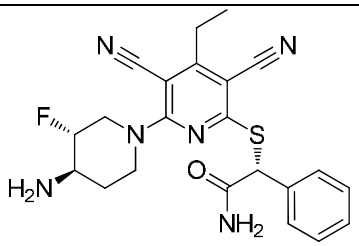
| | | | |
|---|---|---|---|
| **500** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 504,9 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD) δ 7,50-7,41 (m, 4H), 4,64 – 4,53 (m, 3H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 3,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,03 – 2,87 (m, 9H), 1,34 – 1,30 (m, 3H). |
| **501** |  <br>(R)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 422,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 3H), 6,58 (s a, 1H), 5,51 – 5,41 (m, 3H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 16,7, 8,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,96 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **502** |  <br>(S)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida | 422,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 3H), 6,57 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,41 – 5,36 (m, 2H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,96 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |

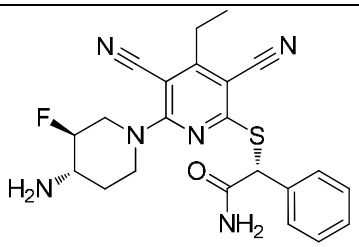
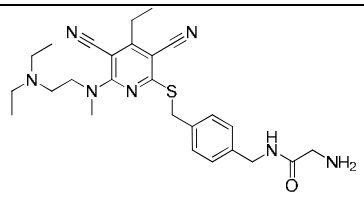
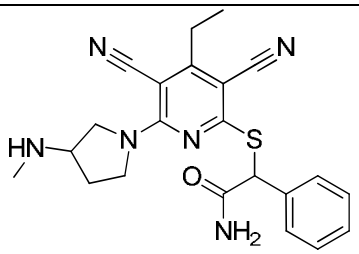
| | | | |
|---|---|---|---|
| **503** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 490,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 6,56 (s a, 1H), 5,70 (s a, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,70 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,20 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,93 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 5H), 2,07 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **504** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 465,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl3) δ 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 39,2, 17,5 Hz, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,74 – 3,52 (m, 4H), 2,95 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H) |
| **505** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 493,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 2,75 (c, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 1H, parcialmente oscurecido por señal de disolvente residual), 2,40 - 2,20 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,70 (s a, 4H), 1,55 - 1,35 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

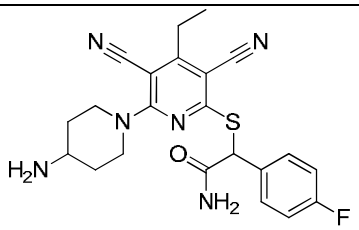
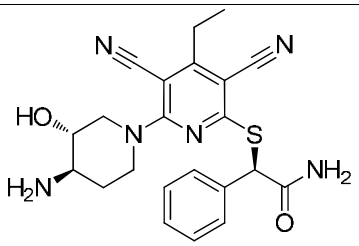
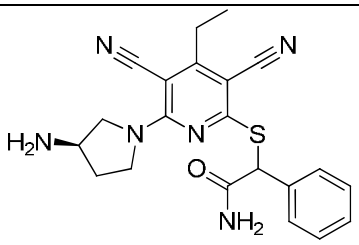
| | | | |
|---|---|---|---|
| **506** |  <br>2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,35 - 8,25 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 5,17 - 4,90 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,57 (dd, *J* = 15,0, 39,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,79 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **507** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 453,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s a, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 5,56 - 5,52 (m, 1H), 5,01 - 4,78 (m, 2H), 4,60 - 4,45 (m, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 3H), 2,38 - 2,32 (m, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 1H), 1,31 - 1,08 (m, 5H) |
| **508** |  <br>rel-2-((6-(trans)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,58 - 5,54 (m, 1H), 4,46 - 4,21 (m, 2H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,77 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,84 (s a, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

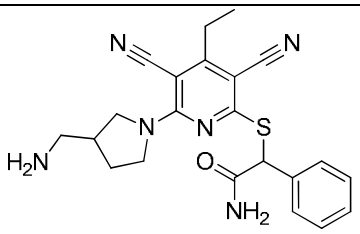
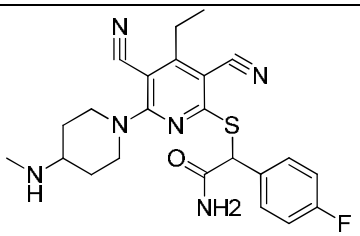
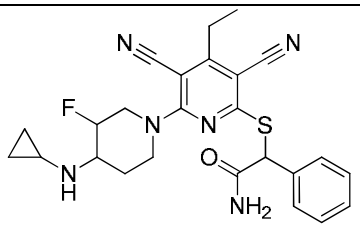
| | | | |
|---|---|---|---|
| **509** |  <br>● (0,33)metanosulfonato de ● (0,67)2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,33 (s a, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 5,17 - 4,97 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 15,0, 39,2 Hz, 1H), 3,27 (t, *J*=11,8 Hz, 1H), 2,79 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **510** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 497,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s a, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 5,56 - 5,51 (m, 1H), 5,00 - 4,77 (m, 2H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 3,41 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,96 - 2,69 (m, 5H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 5H). |
| **511** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 449,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,79 (td, *J* = 6,8, 14,2 Hz, 1H), 2,75 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,69 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) (3H oscurecido). |

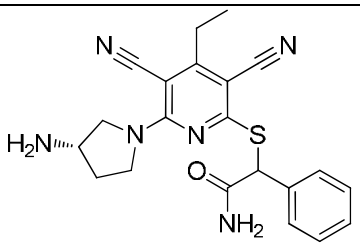
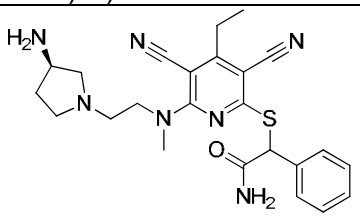
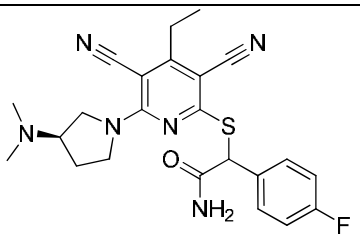
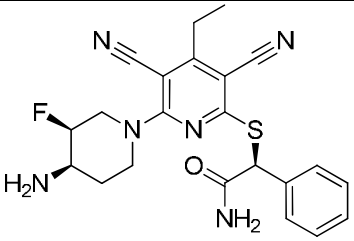
| | | | |
|---|---|---|---|
| **512** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 449,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,51 (dt, *J* = 2,3, 4,1 Hz, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 4H), 5,62 - 5,54 (m, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 2H), 3,87 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 2,73 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) (1H oscurecido por DMSO). |
| **513** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 511,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 2,80 - 2,65 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,54 (s a, 1H), 1,40 - 1,23 (m, 2H), 1,20 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 1,09 (s, 6H) (1H oscurecido por pico de agua residual). |
| **514** |  <br>(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido trifluoroacético | 437,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,90 (s a, 3H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 5,68 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,98 (s a, 1H), 3,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,19 (t, *J*=11,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,46 (s a, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

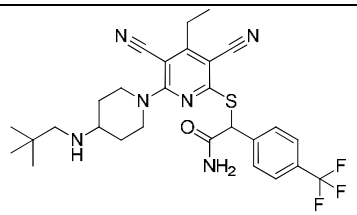
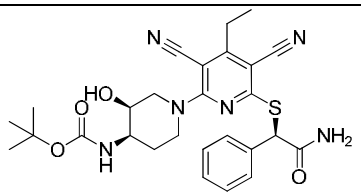
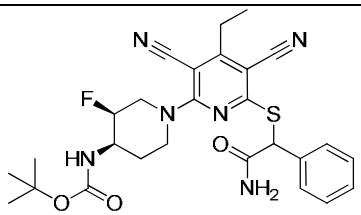
| | | | |
|---|---|---|---|
| **515** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 451,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,75 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 4H), 1,19 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). |
| **516** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 492,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 6,3, 14,2 Hz, 1H), 2,80 - 2,52 (m, 8H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **517** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 492,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,34 (s a, 3H), 2,79 - 2,52 (m, 8H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 6H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **518** |  <br>(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido trifluoroacético | 439,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,32 (s a, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,87 - 4,71 (m, 2H), 4,65 (dt, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 2,79 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

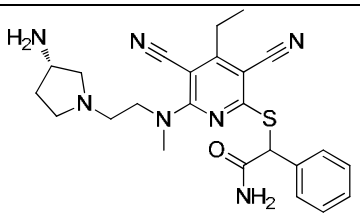
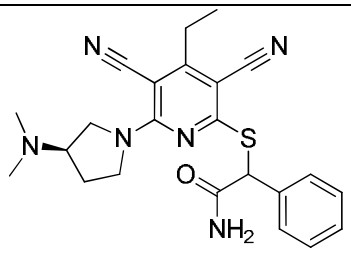
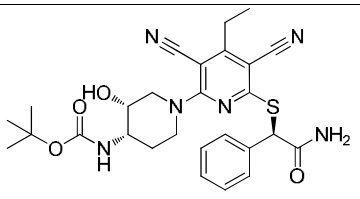
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | |
| **519** |  <br>(R)-2-((6-((3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Sal de ácido trifluoroacético | 439,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,32 (s a, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,87 - 4,71 (m, 2H), 4,65 (dt, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 2,79 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **520** |  <br>2-amino-N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida | 494,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,31 (s a, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,84 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 2,42 (c, *J*=7,1 Hz, 4H), 1,26 - 1,14 (m, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H) |
| **521** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 421,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 5,62 - 5,56 (m, 1H), 3,98 - 3,54 (m, 4H), 3,25 (s a, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,32 - 2,28 (m, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,25 - 1,13 (m, 3H) |

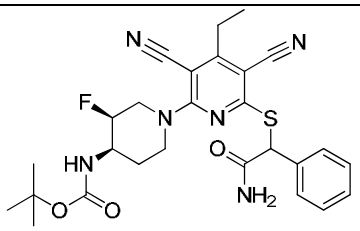
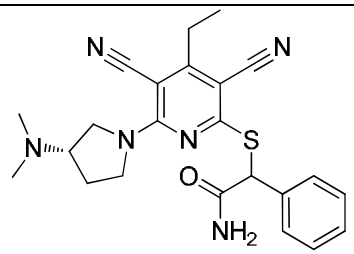
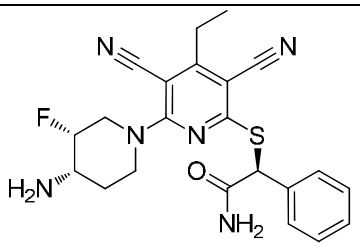
| | | | |
|---|---|---|---|
| **522** |  <br>hidrocloruro de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 439,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,09 (s a, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,25 (dt, *J* = 6,1, 11,8 Hz, 2H), 2,76 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **523** |  <br>2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida* | 437,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,04 (s a, 3H), 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 5,94 (s a, 1H), 5,55 - 5,52 (m, 1H), 4,69 - 4,52 (m, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,78 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **524** |  <br>2-((6-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 407,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 4H), 5,61 - 5,58 (m, 1H), 4,02 - 3,82 (m, 2H), 3,76 (s a, 1H), 3,62 - 3,46 (m, 2H), 2,74 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,77 (s a, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) |

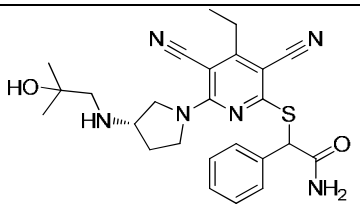
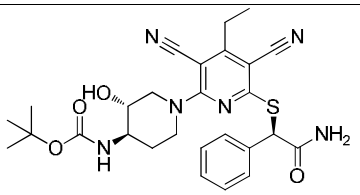
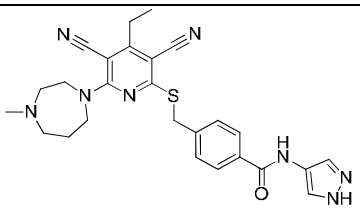
| | | | |
|---|---|---|---|
| **525** |  <br>2-((6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 421,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 5,61 - 5,56 (m, 1H), 4,00 - 3,69 (m, 3H), 3,62 - 3,42 (m, 1H), 2,74 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **526** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 453,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 2,74 (c, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **527** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s a, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 5,57 - 5,52 (m, 1H), 5,04 - 4,82 (m, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 2,77 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,14 (m, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,46 - 0,37 (m, 2H), 0,29 - 0,23 (m, 2H) |

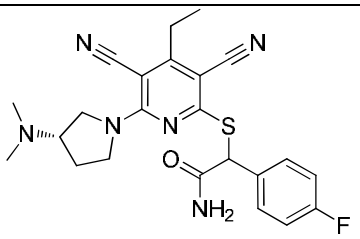
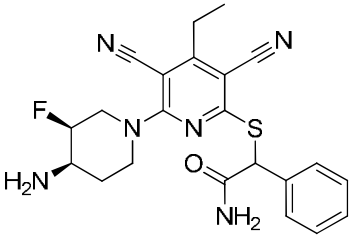
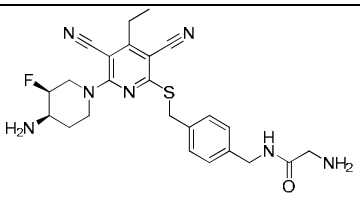
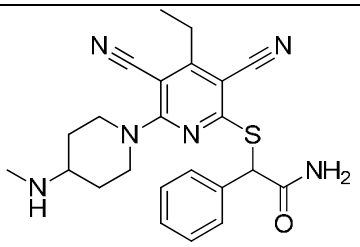
| | | | |
|---|---|---|---|
| **528** |  <br>2-((6-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 407,1 [M+H]$^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 4H), 5,61 - 5,58 (m, 1H), 4,02 - 3,70 (m, 3H), 3,65 - 3,46 (m, 3H), 2,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) |
| **529** |  <br>2-((6-((2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 464,1 [M+H]$^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 3,95 (td, *J* = 6,8, 13,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,76 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,18 (dt, *J* = 4,8, 9,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,58 (s a, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H) (3H oscurecido) |
| **530** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 453,1 [M+H]$^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s a, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,6, 7,9 Hz, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,09 - 3,86 (m, 2H), 3,84 - 3,51 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 3H), 2,23 (s a, 6H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) |
| **531** |  <br>●(0,33)metanosulfonato de ●(0,67)2,2,2-trifluoroacetato | 439,1 [M+H]$^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,32 (s a, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 5,19 - 4,96 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,81 - 3,63 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 14,7, 38,8 Hz, 1H), 3,27 (t, *J*=11,8 Hz, 1H), |

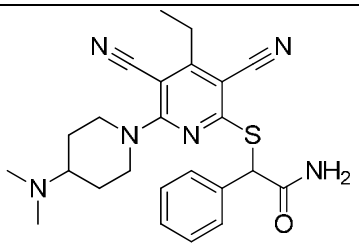
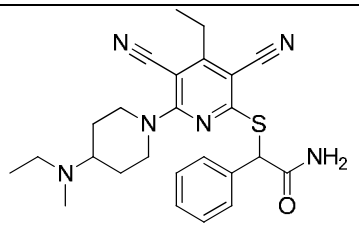
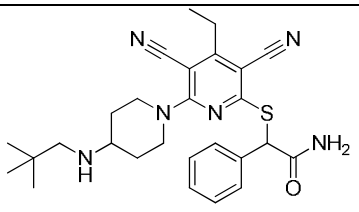
| | | | |
|---|---|---|---|
| | de (S)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | 2,79 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **532** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida | 559,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,49 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 2,75 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,20 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H) |
| **533** |  <br>((3S,4R)-1-(6-(((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo | 537,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 6,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,82 (s a, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 3,53 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,21 (t, *J*=11,8 Hz, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **534** |  <br>rel-(cis)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3- | 539,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,54 - 5,51 (m, 1H), 4,92 - 4,75 (m, 2H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,77 (c, |

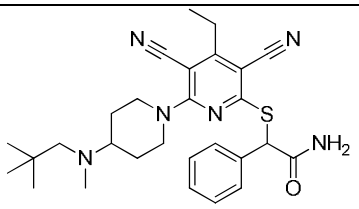
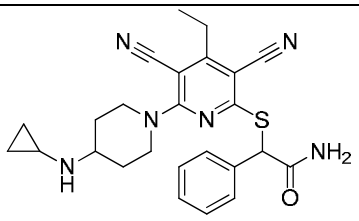
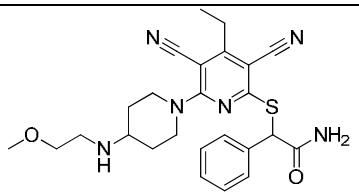
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo | | *J*=7,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **535** |  <br>2-((6-((2-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 464,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,76 (c, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,18 (dt, *J* = 4,8, 9,0 Hz, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,60 (s a, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) |
| **536** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s a, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 2H), 3,85 - 3,51 (m, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 7H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) |
| **537** |  <br>((3R,4S)-1-(6-(((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo | 537,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 6,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 1,92 - |

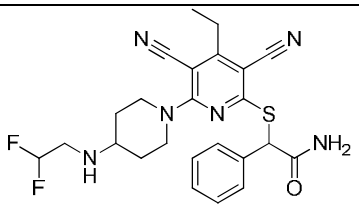
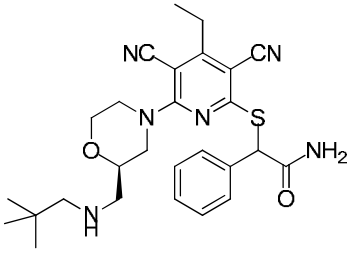
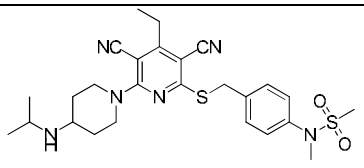
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1,80 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **538** |  <br>rel-(cis)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo | 539,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 5,54 - 5,51 (m, 1H), 4,93 - 4,74 (m, 2H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 1,91 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **539** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,10 - 3,86 (m, 2H), 3,86 - 3,69 (m, 1H), 3,62 - 3,40 (m, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 3H), 2,23 (s a, 6H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **540** |  <br>2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,39 - 8,25 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 5,19 - 4,90 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 1H), 3,57 (dd, *J* = 15,0, 39,2 Hz, 1H), 3,25 (t, *J*=12,0 Hz, 1H), 2,79 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

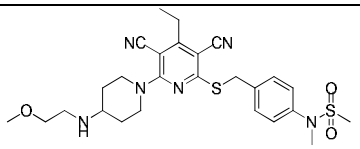
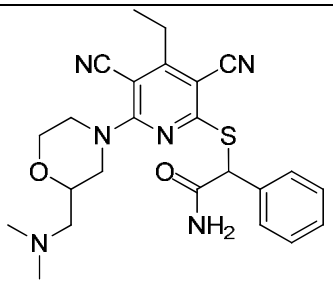
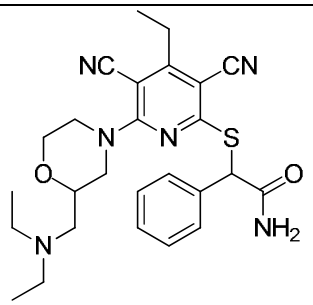
| | | | |
|---|---|---|---|
| **541** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s a, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 4H), 5,62 - 5,59 (m, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 3H), 3,69 - 3,48 (m, 1H), 2,73 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,04 (dt, *J* = 4,9, 12,2 Hz, 1H), 1,94 - 1,69 (m, 2H), 1,19 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 1,12 - 1,05 (m, 6H) |
| **542** |  <br>((3R,4R)-1-(6-(((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo* | 537,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,49 - 3,25 (m, 4H), 2,75 (c, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 10H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) |
| **543** |  <br>4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)-N-(1H-pirazol-4-il)benzamida | 501,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,64 (s a, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,92 - 3,73 (m, 4H), 2,79 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

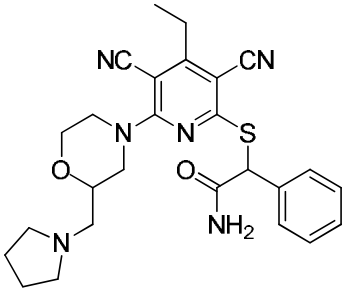
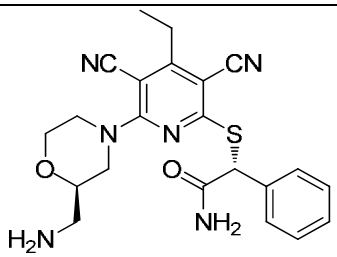
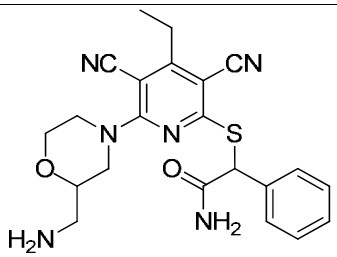
| | | | |
|---|---|---|---|
| **544** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 453,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 5,62 - 5,58 (m, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 1H), 3,62 - 3,38 (m, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 3H), 2,30 - 2,10 (m, 7H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **545** |  <br>rel-2-((6-cis-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,4 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 5,56 - 5,51 (m, 1H), 4,80 - 4,60 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 3,61 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,76 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **546** |  <br>rel-2-amino-N-(4-(((6-(cis-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)bencil)acetamida | 482,4 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,30 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,83 - 4,63 (m, 2H), 4,54 - 4,38 (m, 3H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,76 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,78 - 1,54 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **547** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1- | 435,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,27 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,42-3,29 (m, 2H), 2,75 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,69 (s |

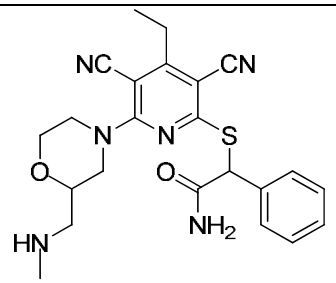
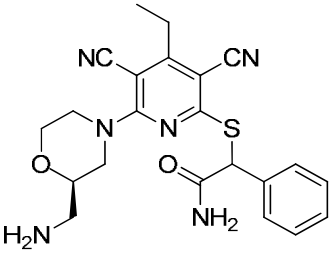
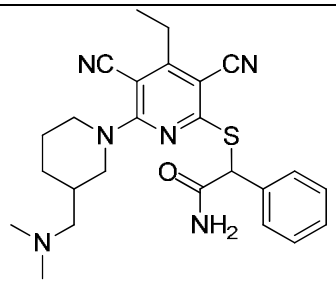
| | | | |
|---|---|---|---|
| | il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | a, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **548** |  2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 449,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,25 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,74 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 6H), 1,86 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,49 - 1,28 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **549** |  2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(etil(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 463,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,82 - 2,61 (m, 3H), 2,47 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,54 - 1,30 (m, 2H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) |
| **550** |  2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 491,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 2H), 3,44 - 3,27 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,32 (s a, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,26 (m, 3H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H) |

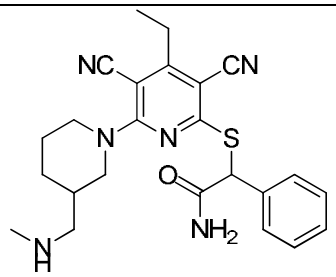
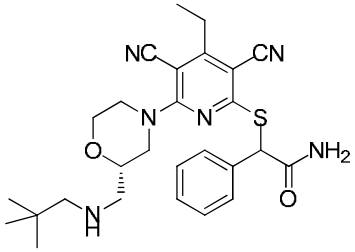
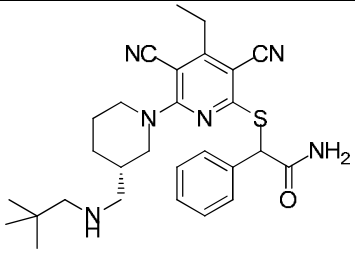
| | | | |
|---|---|---|---|
| **551** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metil(neopentil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 505,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,25 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,67 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,75 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 1,80 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,55 - 1,34 (m, 2H), 1,21 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H) |
| **552** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 461,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,84 (s a, 1H), 2,75 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,27 (s a, 1H), 2,11 (tt, *J* = 3,5, 6,5 Hz, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,43 - 1,26 (m, 2H), 1,20 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,44 - 0,36 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 2H) |
| **553** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,4 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 3,40 (t, *J*=5,7 Hz, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,82 - 2,66 (m, 5H), 1,92 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,63 (s a, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

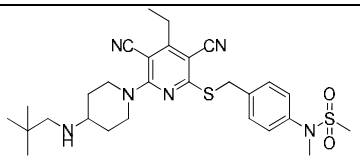
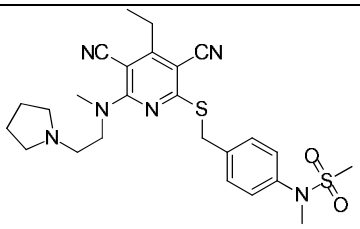
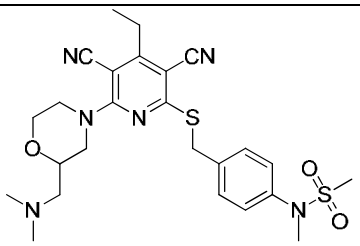
| | | | |
|---|---|---|---|
| **554** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 485,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 5,98 (tt, *J* = 4,6, 56,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 2,94 (t, *J*=14,6 Hz, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 3H), 2,08 (s a, 1H), 1,94 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **555** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 507,4 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,30 - 7,43 (m, 4 H), 5,48 - 5,55 (m, 1 H), 4,45 - 4,62 (m, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 1 H), 3,44 - 3,62 (m, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,06 - 3,16 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,66 (s a, 2 H), 2,29 (s a, 2 H), 1,37 - 1,52 (m, 1 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,81 - 0,90 (m, 9 H) |
| **556** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(isopropilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il) tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 527,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,35 - 4,44 (m, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,73 - 2,80 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 1,18 - 1,38 (m, 6 H), 0,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 6 H) |

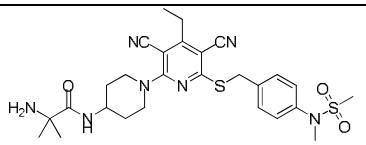
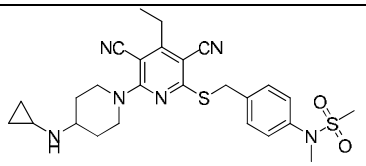
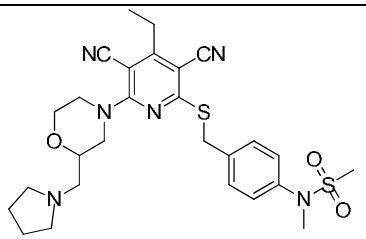
| | | | |
|---|---|---|---|
| **557** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 543,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 2 H), 3,28 - 3,41 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,67 - 2,80 (m, 5 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 1,60 (s a, 1 H), 1,24 - 1,34 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **558** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 465,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 – 7,96 (m, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 4 H), 5,49 - 5,55 (m, 1 H), 4,41 - 4,57 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 3,45 - 3,69 (m, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,00 - 3,09 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,30 - 2,44 (m, 2 H), 2,19 (d, *J* = 4,3 Hz, 6 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **559** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 493,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s a, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 4 H), 5,49 - 5,56 (m, 1 H), 4,46 - 4,59 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 1 H), 3,41 - 3,63 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,40 - 2,57 (m, 6 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,91 – 0,97 (m, 6 H) |

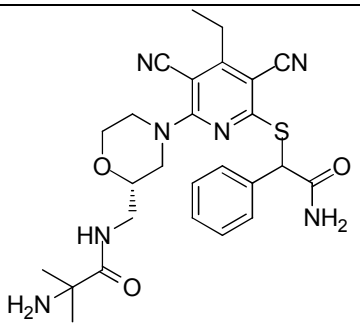
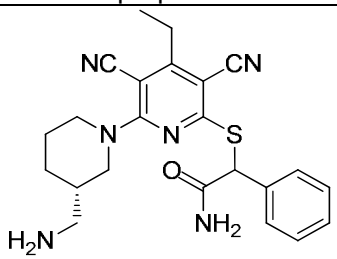
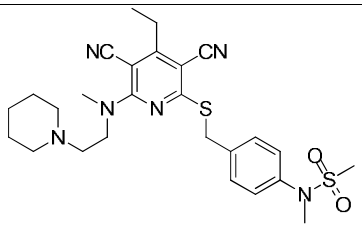
| | | | |
|---|---|---|---|
| **560** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 491,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 (s a, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 4 H), 5,49 - 5,56 (m, 1 H), 4,52 - 4,63 (m, 1 H), 4,40 - 4,51 (m, 1 H), 3,90 - 3,98 (m, 1 H), 3,62 - 3,73 (m, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,18 - 3,30 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,55 (s, 5 H), 1,55 - 1,77 (m, 4 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **561** |  <br>(R)-2-((6-((R)-2-(aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro | 437,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,01 - 8,17 (m, 4 H), 7,52 - 7,58 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 4 H), 5,56 (s, 1 H), 4,56 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,38 - 3,44 (m, 1 H), 3,15 (s a, 1 H), 3,09 (dd, *J* = 13,4, 10,4 Hz, 1 H), 2,91 (s a, 1 H), 2,79 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **562** |  <br>2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 437,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,93 - 8,08 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,30 - 7,44 (m, 4 H), 5,48 - 5,56 (m, 1 H), 4,50 - 4,66 (m, 1 H), 4,39 - 4,49 (m, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 1 H), 3,45 - 3,59 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 2,95 - 3,07 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,61 - 2,71 (m, 2 H), 1,46 - 1,68 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

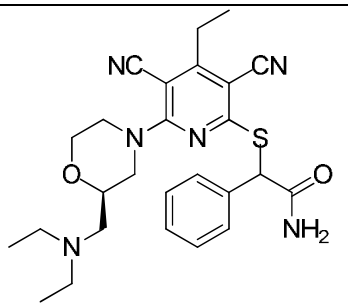
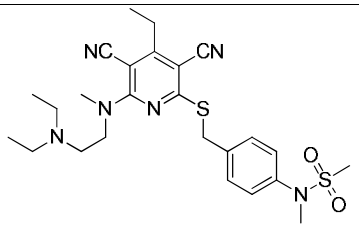
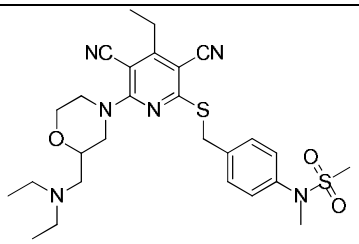
| | | | |
|---|---|---|---|
| **563** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 451,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 - 8,06 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 5,46 - 5,56 (m, 1 H), 4,40 - 4,64 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 1 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 3,23 - 3,32 (m, 1 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 3,00 - 3,12 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 2,57 - 2,62 (m, 2 H), 2,27 - 2,32 (m, 3 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **564** |  <br>2-((6-((R)-2-(aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 437,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 - 8,09 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 7,31 - 7,46 (m, 4 H), 5,47 - 5,58 (m, 1 H), 4,51 - 4,67 (m, 1 H), 4,39 - 4,49 (m, 1 H), 3,87 - 4,03 (m, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,37 - 3,44 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 2,95 - 3,07 (m, 1 H), 2,72 - 2,83 (m, 2 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 1,74 (s a, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) |
| **565** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 463,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 - 8,04 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 5,50 - 5,56 (m, 1 H), 4,29 - 4,55 (m, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 2,94 - 3,12 (m, 1 H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,97 - 2,20 (m, 8 H), 1,72 - 1,89 (m, 3 H), 1,41 - 1,62 (m, 1 H), 1,23 - 1,30 (m, 1 H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H) |

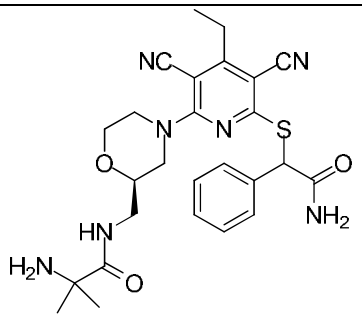
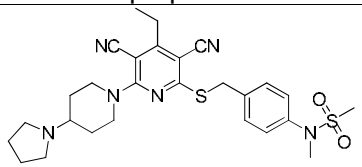
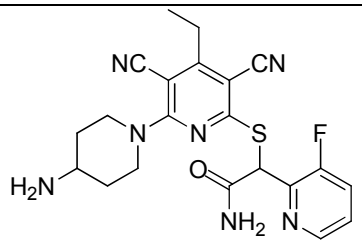
| | | | |
|---|---|---|---|
| **566** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 449,4 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 - 8,33 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 5,49 - 5,59 (m, 1 H), 4,38 - 4,76 (m, 2 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 2,83 - 3,04 (m, 1 H), 2,76 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,31 - 2,46 (m, 2 H), 2,23 - 2,30 (m, 3 H), 1,69 - 1,88 (m, 3 H), 1,40 - 1,62 (m, 1 H), 1,25 - 1,34 (m, 1 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **567** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 507,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 4 H), 5,48 - 5,55 (m, 1 H), 4,43 - 4,62 (m, 2 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,66 (s a, 2 H), 2,29 (s a, 2 H), 1,45 (s a, 1 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,83 - 0,89 (m, 9 H) |
| **568** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 505,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 - 8,00 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 5,48 - 5,56 (m, 1 H), 4,37 - 4,59 (m, 2 H), 3,02 - 3,23 (m, 2 H), 2,75 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 2 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H), 1,67 - 1,81 (m, 2 H), 1,25 - 1,61 (m, 3 H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,84 (s, 9 H) |

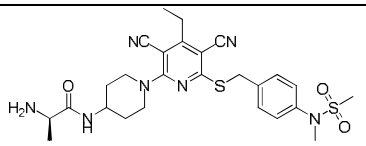
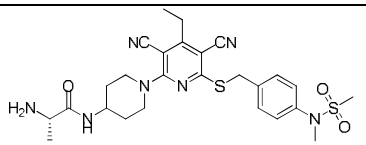
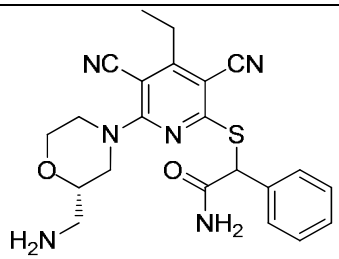
| | | | |
|---|---|---|---|
| **569** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 555,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,29 - 4,41 (m, 2 H), 3,29 - 3,38 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,29 (s, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,27 - 1,43 (m, 3 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,86 (s, 9 H) |
| **570** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 513,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 4 H), 1,57 - 1,66 (m, 4 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **571** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 529,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 4,55 - 4,63 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 3,59 - 3,70 (m, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,24 - 3,33 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,97 - 3,06 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

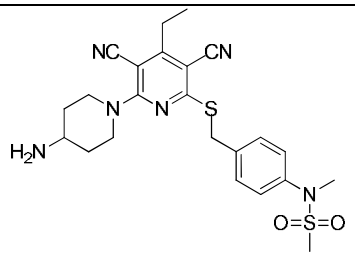
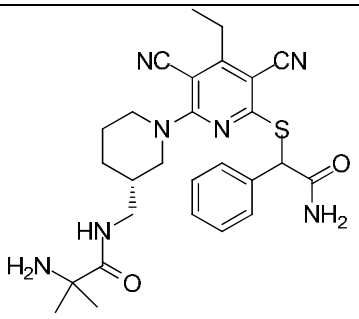
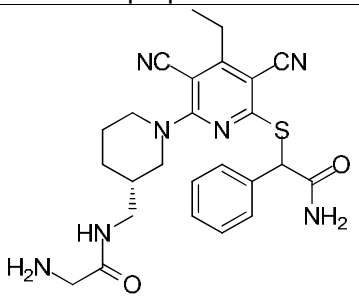
| | | | |
|---|---|---|---|
| **572** |  <br>2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida | 570,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,69 - 7,78 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,40 - 4,48 (m, 2 H), 3,76 - 3,95 (m, 1 H), 3,27 - 3,33 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,79 - 1,93 (m, 4 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,17 (s, 6 H) |
| **573** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 525,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,28 - 4,41 (m, 2 H), 3,29 - 3,40 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,70 - 2,87 (m, 3 H), 2,24 (s a, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,34 - 0,42 (m, 2 H), 0,17 - 0,25 (m, 2 H) |
| **574** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 555,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 4,61 - 4,74 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,97 - 3,06 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,33 - 2,50 (m, 5 H), 1,50 - 1,70 (m, 4 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

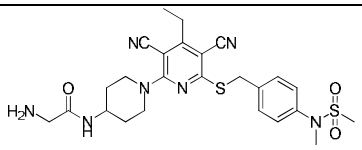
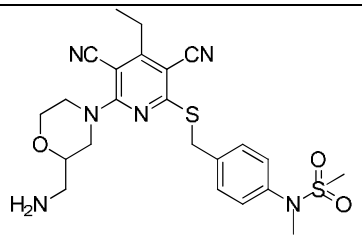
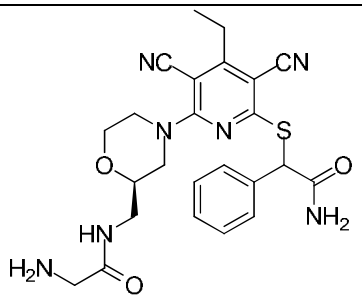
| | | | |
|---|---|---|---|
| **575** |  <br>2-amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida | 522,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,08 - 8,20 (m, 1 H), 7,88 - 8,04 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 7,29 - 7,47 (m, 4 H), 5,50 - 5,57 (m, 1 H), 4,34 - 4,53 (m, 2 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 3,47 - 3,63 (m, 2 H), 3,13 - 3,31 (m, 3 H), 2,96 - 3,09 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,95 (s a, 2 H), 1,14 - 1,25 (m, 9 H) |
| **576** |  <br>2-((6-((S)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,11 - 8,39 (m, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 2 H), 7,29 - 7,43 (m, 4 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 4,40 - 4,80 (m, 2 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 2,80 - 3,00 (m, 1 H), 2,76 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 1,88 - 2,22 (m, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 2 H), 1,39 - 1,66 (m, 2 H), 1,16 - 1,31 (m, 4 H) |
| **577** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 527,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,40-7,45 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 4H), 1,26-1,41 (m, 6H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H) |

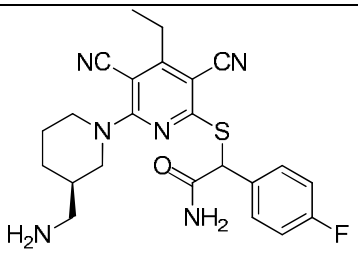
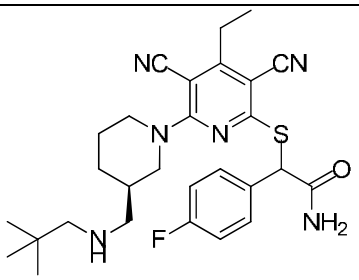
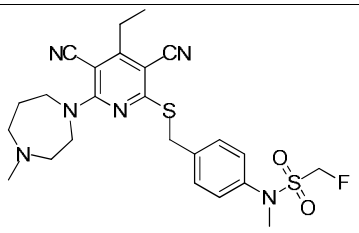
| | | | |
|---|---|---|---|
| **578** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((R)-2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 493,4 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,83 - 7,95 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 5,47 - 5,56 (m, 1 H), 4,47 - 4,59 (m, 2 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 3,41 - 3,63 (m, 2 H), 3,14 - 3,26 (m, 1 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,39 - 2,59 (m, 6 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,90 - 0,98 (m, 6 H) |
| **579** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 515,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,84 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,42 (c, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 6 H) |
| **580** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 557,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 4,63 - 4,73 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,37 - 4,45 (m, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 3,47 - 3,65 (m, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,02 (dd, J = 10,4, 13,4 Hz, 1H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,36 - 2,49 (m, 6 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 6 H) |

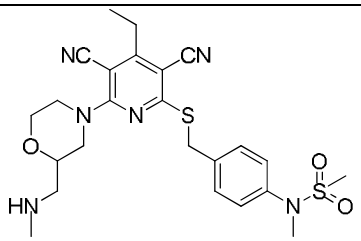
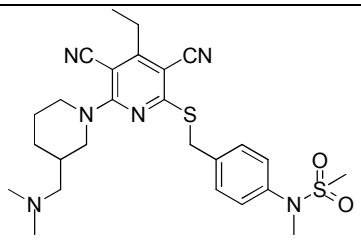
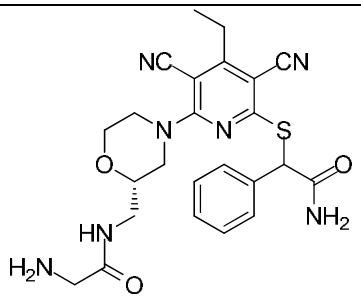
| | | | |
|---|---|---|---|
| **581** |  <br>2-amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida | 522,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,08 - 8,21 (m, 1 H), 7,91 - 8,04 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 4 H), 5,49 - 5,57 (m, 1 H), 4,35 - 4,51 (m, 2 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 3,46 - 3,63 (m, 2 H), 3,12 - 3,33 (m, 3 H), 2,95 - 3,09 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 1,13 - 1,24 (m, 9 H) |
| **582** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 539,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,39 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 2 H), 4,49 - 4,60 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,32 - 3,35 (m, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 2,92 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,85 - 2,88 (m, 3 H), 2,53 - 2,72 (m, 4 H), 2,24 - 2,46 (m, 1 H), 2,05 (d, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 1,76 - 1,94 (m, 4 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **583** |  <br>2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida | 440,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,39 - 8,45 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 4,29 - 4,40 (m, 2 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 1,18 - 1,35 (m, 5 H) |

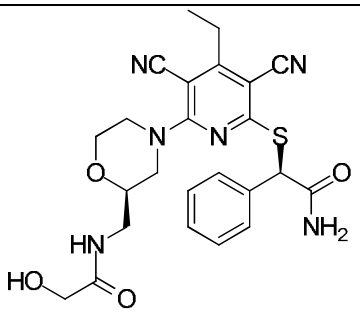
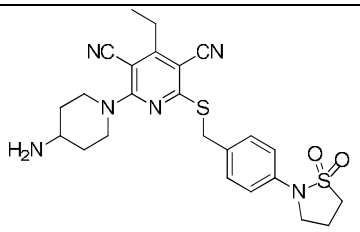
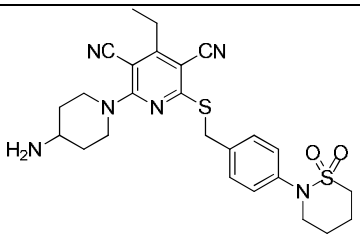
| | | | |
|---|---|---|---|
| **584** |  <br>(R)-2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida | 556,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,36 - 4,46 (m, 2 H), 3,82 - 3,97 (m, 1 H), 3,40 - 3,28 (m, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,71 - 1,91 (m, 4 H), 1,41 - 1,57 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H) |
| **585** |  <br>(S)-2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida | 556,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,34 - 4,47 (m, 2 H), 3,80 - 3,97 (m, 1 H), 3,41 - 3,27 (m, 2 H), 3,14 - 3,26 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,70 - 1,90 (m, 4 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H) |
| **586** |  <br>2-((6-((S)-2-(aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 437,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 - 8,09 (m, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 5,49 - 5,55 (m, 1 H), 4,51 - 4,66 (m, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 1 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,39 - 3,44 (m, 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 2,97 - 3,06 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 1,49 - 1,90 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

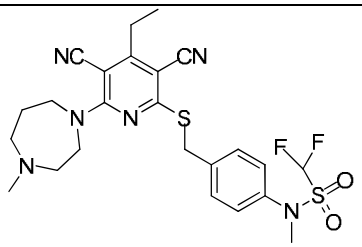
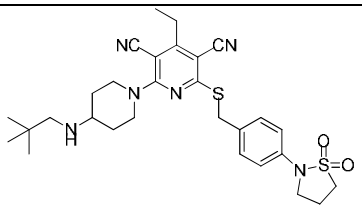
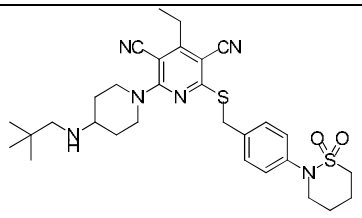
| | | | |
|---|---|---|---|
| **587** |  <br>N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 485,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 4 H), 2,76 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,72 - 1,96 (m, 4 H), 1,16 - 1,35 (m, 5 H) |
| **588** |  <br>2-amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida | 520,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 - 8,10 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,31 - 7,49 (m, 4 H), 5,48 - 5,58 (m, 1 H), 4,32 - 4,47 (m, 2 H), 3,04 - 3,19 (m, 2 H), 2,87 - 3,04 (m, 2 H), 2,75 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,88 - 2,06 (m, 2 H), 1,72 - 1,86 (m, 3 H), 1,25 - 1,61 (m, 2 H), 1,14 - 1,23 (m, 9 H) |
| **589** |  <br>2-amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)acetamida | 492,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 - 8,08 (m, 2 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 7,28 - 7,46 (m, 4 H), 5,49 - 5,58 (m, 1 H), 4,35 - 4,53 (m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 4 H), 2,89 - 3,08 (m, 2 H), 2,75 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,19 - 2,40 (m, 2 H), 1,71 - 1,88 (m, 3 H), 1,25 - 1,64 (m, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H) |

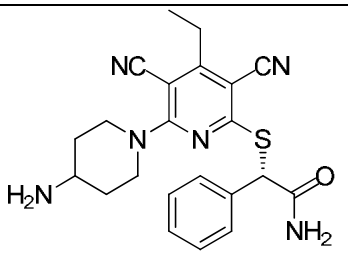
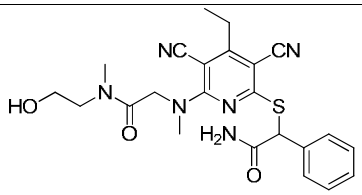
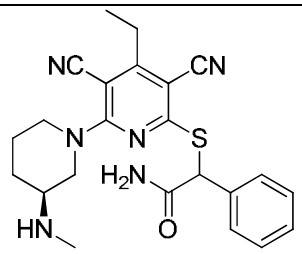
| | | | |
|---|---|---|---|
| **590** |  <br>2-amino-N-(1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida | 542,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,70 - 7,87 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,36 - 4,47 (m, 2 H), 3,86 - 4,03 (m, 1 H), 3,28 - 3,39 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,06 (s a, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,66 - 1,92 (m, 4 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **591** |  <br>N-(4-(((6-(2-(aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 501,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 4,47 - 4,61 (m, 3 H), 4,35 - 4,44 (m, 1 H), 3,89 - 4,00 (m, 1 H), 3,45 - 3,57 (m, 1 H), 3,26 - 3,43 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 1,39 - 1,76 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **592** |  <br>2-amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida | 494,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,31 - 7,45 (m, 4 H), 5,50 - 5,57 (m, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 1 H), 4,34 - 4,47 (m, 1 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 3,47 - 3,64 (m, 2 H), 3,17 - 3,42 (m, 3 H), 3,11 (s, 2 H), 2,95 - 3,08 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,88 (s a, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

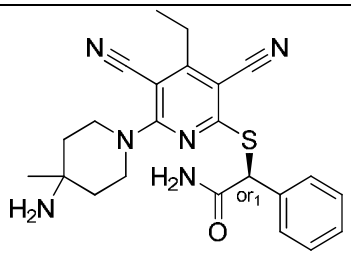
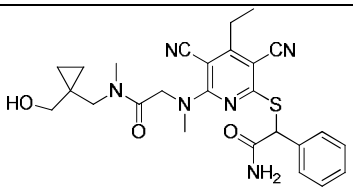
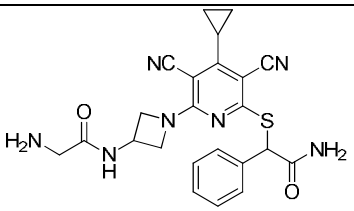
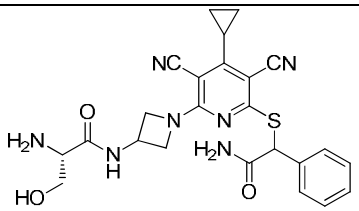
| | | | |
|---|---|---|---|
| **593** |  <br>2-((6-((R)-3-(aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 453,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,09 - 8,36 (m, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 7,35 - 7,47 (m, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 5,55 - 5,61 (m, 1 H), 4,38 - 4,73 (m, 2 H), 3,03 - 3,25 (m, 3 H), 2,83 – 3,00 (m, 1 H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,44 - 2,62 (m, 2 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 1,72 - 1,59 (m, 1 H), 1,41 - 1,57 (m, 1 H), 1,24 - 1,34 (m, 1 H), 1,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H) |
| **594** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 523,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,98 (s a, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 2 H), 7,40 (s a, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 5,53 - 5,58 (m, 1 H), 4,36 - 4,57 (m, 2 H), 3,02 - 3,23 (m, 2 H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,14 – 2,30 (m, 2 H), 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 1,68 – 1,81 (m, 2 H), 1,25 - 1,64 (m, 3 H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,80 - 0,86 (m, 9 H) |
| **595** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-1-fluoro-N-metilmetanosulfonamida | 517,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 5,63 (d, *J* = 45,9 Hz, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,80 - 3,94 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,59 - 2,70 (m, 2 H), 2,45 - 2,49 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

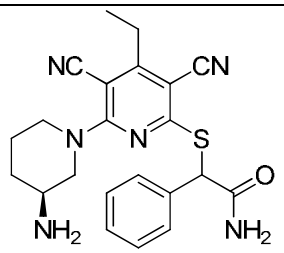
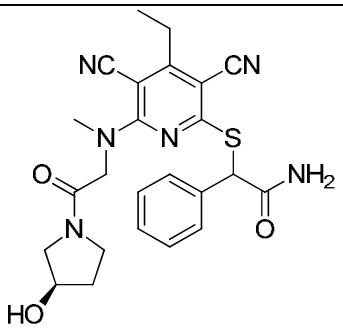
| | | | |
|---|---|---|---|
| **596** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 515,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 4,48 - 4,57 (m, 3 H), 4,35 - 4,44 (m, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 1 H), 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 3,19 - 3,24 (m, 3 H), 3,02 - 3,12 (m, 1 H), 2,90 - 2,96 (m, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,55 - 2,69 (m, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 3 H), 1,19 - 1,25 (m, 3 H) |
| **597** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 527,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 4,49 - 4,60 (m, 3 H), 4,28 - 4,39 (m, 1 H), 3,23 - 3,32 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 7 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H), 1,68 - 1,89 (m, 3 H), 1,44 – 1,59 (m, 1 H), 1,16 - 1,29 (m, 4 H) |
| **598** |  <br>2-amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida | 494,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,31 - 7,45 (m, 4 H), 5,51 - 5,57 (m, 1 H), 4,47 - 4,57 (m, 1 H), 4,36 - 4,47 (m, 1 H), 3,92 - 4,03 (m, 1 H), 3,47 - 3,62 (m, 2 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,85 (s a, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |

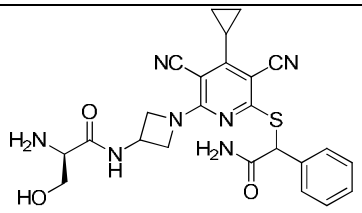
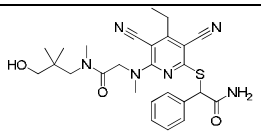
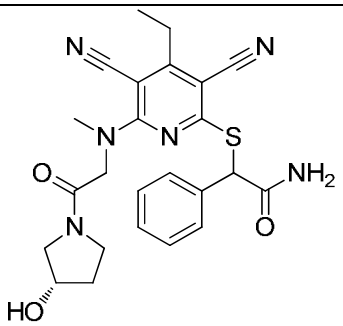
| | | | |
|---|---|---|---|
| **599** |  <br>N-(((R)-4-(6-(((R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida | 495,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 2 H), 7,32 - 7,44 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 4,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 3,97 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,46 - 3,62 (m, 4 H), 3,21 - 3,36 (m, 2 H), 3,01 (dd, *J* = 13,4, 10,4 Hz, 1 H), 2,72 - 2,82 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **600** |  <br>2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-((4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo | 497,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 4,35 - 4,44 (m, 2 H), 3,72 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 3,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,27 - 3,33 (m, 2 H), 2,84 - 2,95 (m, 1 H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,40 (quin, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 1,64 (s a, 2 H), 1,25 - 1,36 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **601** |  <br>2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-((4-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)bencil)tio)-4-etilpiridin-3,5-dicarbonitrilo | 511,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,30 - 4,43 (m, 2 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 4 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 2,76 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 1,75 - 1,89 (m, 4 H), 1,60 (s a, 2 H), 1,16 - 1,33 (m, 5 H) |

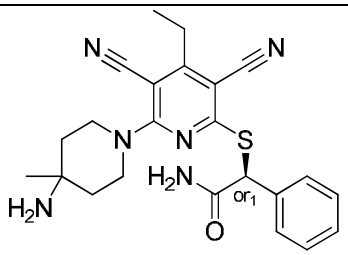
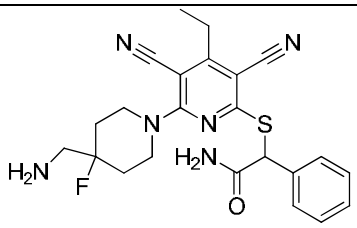
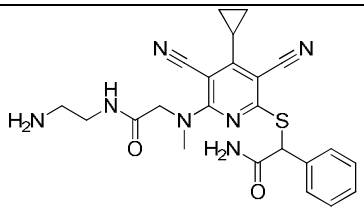
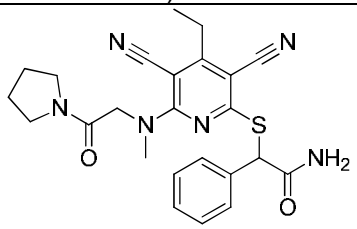
| | | | |
|---|---|---|---|
| **602** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-1,1-difluoro-N-metilmetanosulfonamida | 535,0 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,26 (t, *J* = 52,5 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 3,80 - 3,93 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,60 - 2,67 (m, 2 H), 2,44 - 2,48 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,83 - 1,95 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) |
| **603** |  <br>2-((4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo | 567,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 4,39 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H), 3,72 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 3,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 3,27 - 3,40 (m, 2 H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 1 H), 2,40 (quin, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 2,30 (s a, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 1,28-1,42 (m, 3 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,86 (s, 9 H) |
| **604** |  <br>2-((4-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)bencil)tio)-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo | 581,3 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,37 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H), 3,59 - 3,66 (m, 2 H), 3,22 - 3,40 (m, 4 H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,59 - 2,71 (m, 1 H), 2,29 (s a, 2 H), 2,09 - 2,19 (m, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 1,26 - 1,42 (m, 3 H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,86 (s, 9 H) |

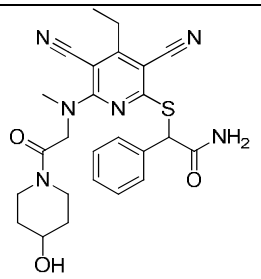
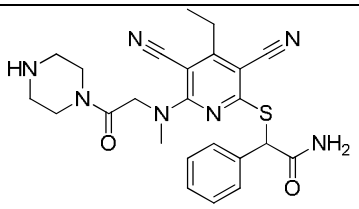
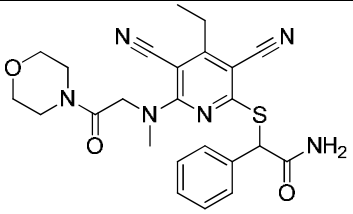
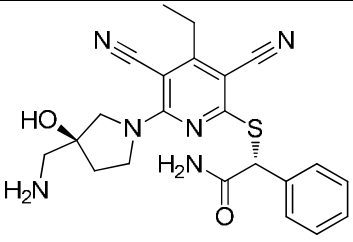
| | | | |
|---|---|---|---|
| **605** |  <br>(S)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida, Hidrocloruro | 421,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,07 (s a, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 2,77 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **606** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida | 467,11 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,52 - 7,25 (m, 7 H), 5,51 (s a, 1 H), 4,61 - 4,93 (m, 3 H), 3,58 (s a, 2 H), 3,39 (s a, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,90 (s a, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 1,22 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **607** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,19 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 7,23, 1,53 Hz, 2 H), 7,41 - 7,30 (m, 4 H), 5,56 (d, *J* = 4,17 Hz, 1 H), 4,46 – 4,38 (m, 1 H), 4,28 - 4,18 (m, 1 H), 3,42 - 3,31 (m, 2 H), 2,82 - 2,67 (m, 3 H), 2,37 (d, *J* = 7,02 Hz, 3 H), 2,02 - 1,95 (m, 1 H), 1,87- 1,78 (m, 1 H), 1,38 - 1,58 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |

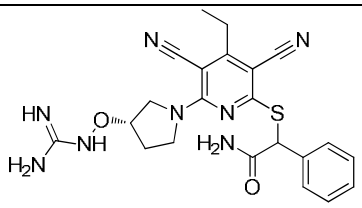
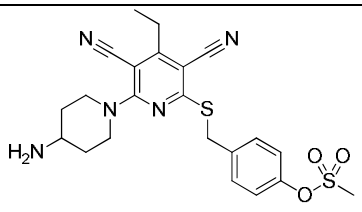
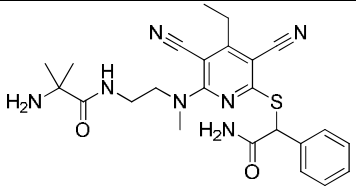
| | | | |
|---|---|---|---|
| **608** |  <br>2-((6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,13<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 2 H), 7,39 - 7,30 (m, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 4,12 - 4,05 (m, 2 H), 3,76 - 3,68 (m, 2 H), 2,75 (c, *J* = 7,67 Hz, 2 H), 1,66 - 1,47 (m, 6 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H), 1,11 (s, 3 H). |
| **609** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-N-metilacetamida | 507,16<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85 (d a, *J* = 10,96 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 7,41 - 7,31 (m, 4 H), 5,49 (d, *J* = 12,50 Hz, 1 H), 5,07 - 4,87 (m, 2 H), 4,68 (d a, *J* = 18,20 Hz, 0,5 H), 4,35 (t, *J* = 5,92 Hz, 0,5 H), 3,41 - 3,33 (m, 2 H), 3,29 - 3,15 (m, 5 H), 3,05 - 2,85 (m, 3 H), 2,76 (c, *J* = 7,31 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H), 0,49 - 0,36 (m, 4 H) |
| **610** |  <br>2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida | 462,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,55 (s a, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 2 H), 7,40 - 7,31 (m, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,66 (s a, 3 H), 4,31 (s a, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 2,12 - 2,04 (m, 1 H), 1,83 (s a, 2 H), 1,17 - 1,09 (m, 2 H), 0,98 - 0,92 (m, 2 H). |
| **611** |  <br>(2S)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2- | 492,04<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,57 (s a, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 7,39 - 7,31 (m, 3 H), 7,22 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,78 - 4,61 (m, 4 H), 4,32 (s a, 2 H), 3,55 - 3,43 (m, 2 H), 3,22 (t, *J* = 5,48 Hz, 1 H), 2,11 - 2,03 (m, 1 H), 1,86 (s |

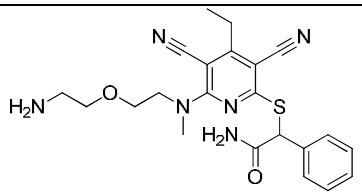
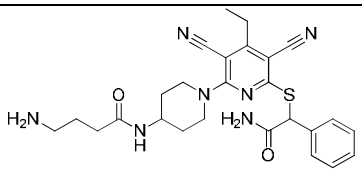
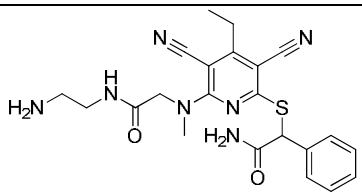
| | | | |
|---|---|---|---|
| | il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida | | a, 2 H), 1,14 - 1,08 (m, 2 H), 0,98 - 0,92 (m, 2 H) |
| **612** |  <br>2-((6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 421,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 5,51 (s, 1 H), 4,25 - 4,44 (m, 2 H), 3,18 - 3,27 (m, 1 H), 2,98 (dd, *J*=12,72, 9,21 Hz, 1 H), 2,75 (c, *J*=7,45 Hz, 3 H), 1,94 - 2,09 (a, 2 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,27 - 1,37 (m, 1 H), 1,21 (t, *J*=7,67 Hz, 3 H). |
| **613** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,27 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7,88 - 7,77 (m, 1 H), 7,61 - 7,44 (m, 2 H), 7,42 - 7,14 (m, 4 H), 5,51 - 5,43 (m, 1 H), 5,13 - 4,94 (m, 1 H), 4,84 - 4,51 (m, 2 H), 4,38 - 4,25 (m, 1 H), 3,79 - 3,30 (m, 7 H), 2,81 - 2,65 (m, 2 H), 2,00 - 1,73 (m, 2 H), 1,20 (t, *J*=7,56 Hz, 3 H). |

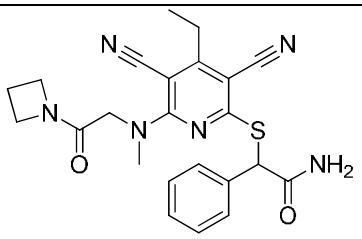
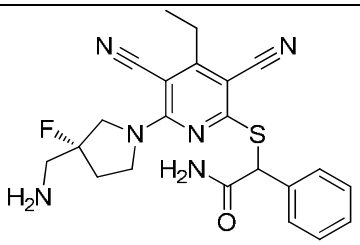
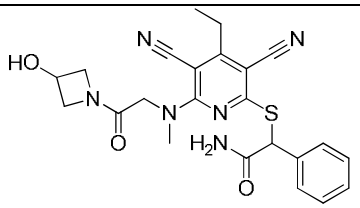
| | | | |
|---|---|---|---|
| **614** |  <br>(2R)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida | 492,04 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,58 (s a, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 6,80 Hz, 2 H), 7,42 - 7,28 (m, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,80 - 4,57 (m, 4 H), 4,32 (s a, 2 H), 3,57 - 3,43 (m, 2 H), 3,21 (t, *J* = 5,37 Hz, 1 H), 2,11 – 2,04 (m, 1 H), 1,90 - 1,70 (m, 2 H), 1,18 - 1,07 (m, 2 H), 0,98 - 0,91 (m, 2 H) |
| **615** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metilacetamida | 509,11 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,50-7,37 (m, 5 H), 6,72 (s a, 1 H), 5,55 (s a, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 4,78 (d, *J* = 17,10 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 17,32 Hz, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,47 (s, 3 H), 3,34 (s, 1 H), 3,22-3,04 (m, 6H), 2,94 (c, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 1,34 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H). |
| **616** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 3,73 Hz, 1H), 4,86 - 4,42 (m, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 3,33 (d, *J* = 2,41 Hz, 7H), 2,78 (c, *J* = 7,23 Hz, 2H), 2,08 - 1,66 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |

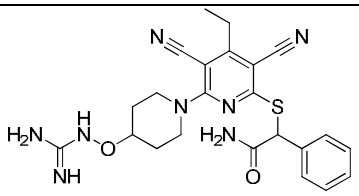
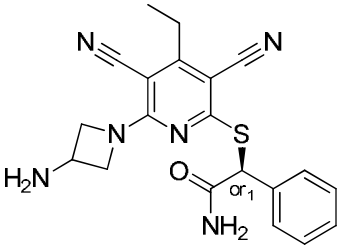
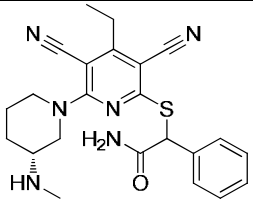
| | | | |
|---|---|---|---|
| **617** |  <br>2-((6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,13<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) ) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,45 - 7,17 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 13,81 Hz, 2H), 3,79 - 3,61 (m, 2H), 2,78 (c, *J* = 7,23 Hz, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H). |
| **618** |  <br>hidrocloruro de 2-((6-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 453,33<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,19 - 7,92 (m, 4H), 7,54 (d, *J* = 7,23 Hz, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 14,25 Hz, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,78 (c, *J* = 7,23 Hz, 2H), 2,08 - 1,73 (m, 4H), 1,24 - 1,12 (m, 3H). |
| **619** |  <br>hidrocloruro de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida | 464,09<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,39 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 4,56 - 4,40 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 6,03 Hz, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,17 - 1,11 (m, 2H), 0,98 - 0,92 (m, 2H). |
| **620** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 463,14<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 4H), 3,42 - 3,25 (s, 3H), 2,76 (c, *J* = 7,45 Hz, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3H). |

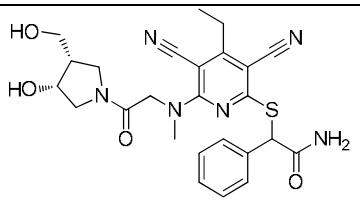
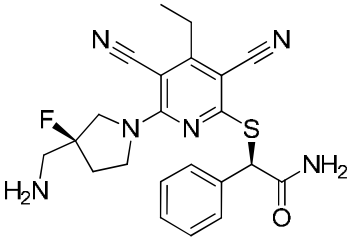
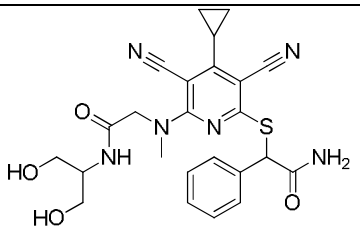
| | | | |
|---|---|---|---|
| **621** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 493,18<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,67 Hz, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **622** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 478,06<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,38 (d, *J* = 4,60 Hz, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,79 - 2,69 (m, 4H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **623** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-morfolino-2-oxoetil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,76 (c, *J* = 7,60 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **624** |  <br>(R)-2-((6-((S)-3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5- | 437,19<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,15 (s, 4H), 7,57 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 8,33 Hz, 2H), 4,08 - 3,91 (m, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 5,70 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H). |

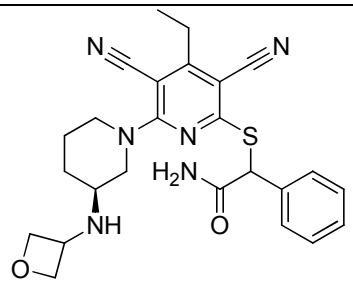
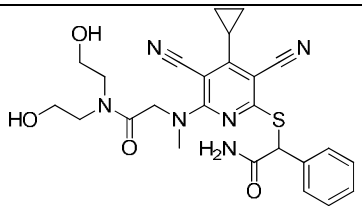
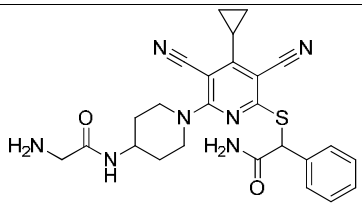
| | | | |
|---|---|---|---|
| | diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | | |
| **625** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-(guanidinooxi)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 465,09 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (s, 1H), 5,61 (d, *J* = 4,38 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,41 (d, *J* = 8,33 Hz, 3H), 4,09 - 3,70 (m, 4H), 2,76 (c, *J* = 7,47 Hz, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H) |
| **626** |  <br>2,2,2-trifluoroacetato de metanosulfonato de 4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)metil)fenilo | 471,7 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 3H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 19,8 Hz, 4H), 3,39 (s, 4H), 3,26 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,79 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **627** |  <br>2-amino-N-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-2-metilpropanamida | 480,14 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 5H), 2,75 (c, *J* = 7,53 Hz, 2H), 2,53 - 2,47 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H), 1,14 - 1,06 (m, 6H). |

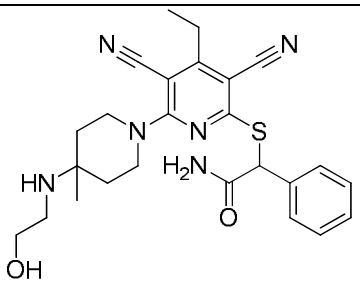
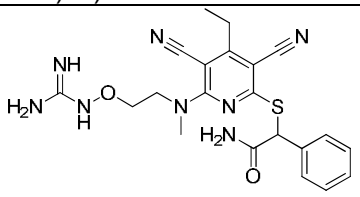
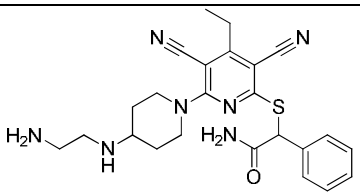
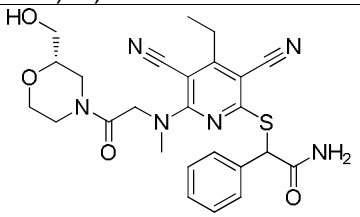
| | | | |
|---|---|---|---|
| **628** |  <br>2-((6-((2-(2-aminoetoxi)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,15<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,04 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,37 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,74 (c, *J* = 7,50 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **629** |  <br>formiato de 4-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)butanamida | 506,32<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,30 - 3,41 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 4H), 2,17 (t, *J* = 7,34 Hz, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,52 -1,37 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **630** |  <br>hidrocloruro de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida | 452,19<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,40 - 8,37 (t, *J* = 5,59 Hz, 1H), 8,04 - 7,80 (m, 4H), 7,52 - 7,51 (d, *J* = 6,80 Hz, 2 H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 5,59 (s, 1H), 4,58 - 4,38 (m, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 5H), 2,89 (s, 2H), 2,78 - 2,74 (c, *J* = 7,53 Hz, 2H), 1,23 - 1,19 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |

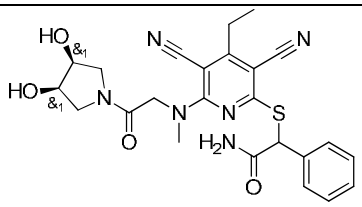
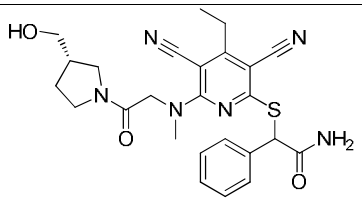
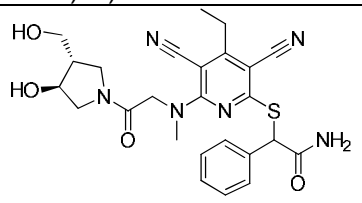
| | | | |
|---|---|---|---|
| **631** |  <br>2-((6-((2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 449,10<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,53 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3H). |
| **632** |  <br>2-((6-((R)-3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,14<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,88 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 7,19 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 4,23 - 3,79 (m, 4H), 3,05 - 2,86 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,31 - 1,97 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). |
| **633** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 465,09<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 5,75 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 7,45 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 2,41 Hz, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,23 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |

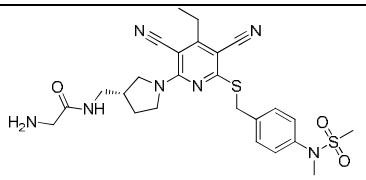
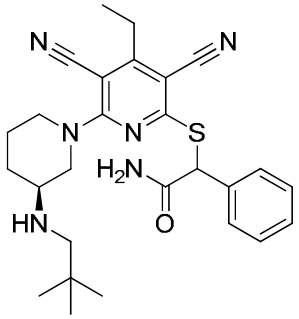
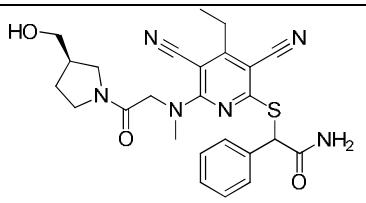
| | | | |
|---|---|---|---|
| **634** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(guanidinooxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,13<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,14 - 3,96 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,60 Hz, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **635** |  <br>2-((6-(3-aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (estereoisómero individual) | 393,24<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, TFA-d) δ ppm 7,48 (s, 5H), 5,69 (s, 1H), 5,09 - 4,97 (m, 2H), 4,94 - 4,88 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 7,23 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H). |
| **636** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,19<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,09 (s, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 5,70 (d, *J* = 10,30 Hz, 1H), 4,54 - 4,69 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 1H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,78 (c, *J* = 7,60 Hz, 2H), 2,53 (d, *J* = 2,19 Hz, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 168 - 1,54 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |

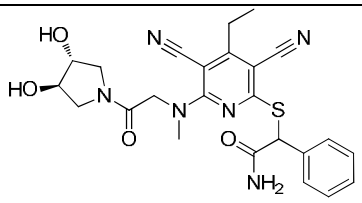
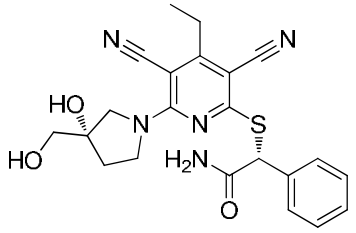
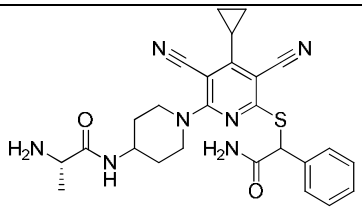
| | | | |
|---|---|---|---|
| **637** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 509,14<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,90 - 7,74 (m, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,00 (m, 4H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,76 - 4,38 (m, 3H), 4,32 - 4,16 (m, 1H), 3,70 - 3,30 (m, 8H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,76 (c, *J* = 7,38 Hz, 2H), 2,34 - 2,13 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3H). |
| **638** |  <br>(R)-2-((6-((S)-3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 439,17<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,47 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,40 - 3,90 (m, 4H), 3,57 - 3,33 (m, 2H), 2,77 (c, *J* = 7,38 Hz, 2H), 2,45 - 2,16 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **639** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida | 495,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 5,52 - 5,45 (m, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 1,00 - 0,90 (m, 2H). |

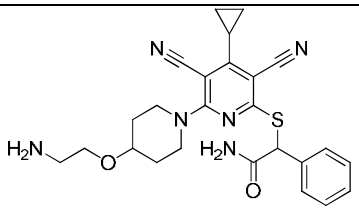
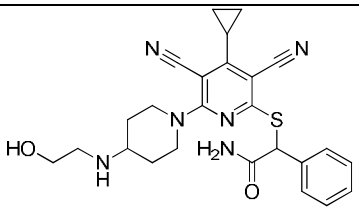
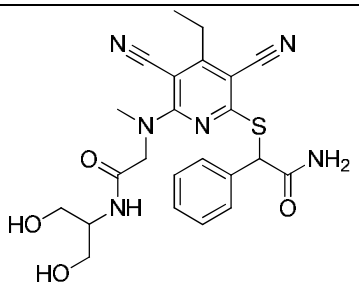
| | | | |
|---|---|---|---|
| **640** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-(oxetan-3-ilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 477,16<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 5,52 (d, *J* = 5,04 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 3H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,76 (c, *J* = 7,60 Hz, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,53 - 1,30 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **641** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida | 509,17<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 4H), 5,43 (s, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 1H), 4,77 - 4,68 (m, 2H), 3,60 (c, *J* = 5,33 Hz, 2H), 3,53 (c, *J* = 5,92 Hz, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 2H), 0,97 - 0,91 (m, 2H). |
| **642** |  <br>formiato de 2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida | 490,03<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 3,93 (s, 1 H), 3,39 - 3,27 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 2H), 1,21 - 1,11 (m, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 2H). |

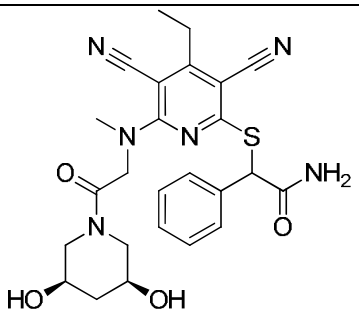
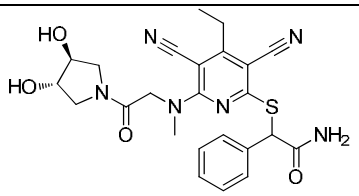
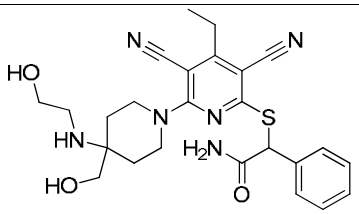
| | | | |
|---|---|---|---|
| **643** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 479,13 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 5,81 Hz, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H). |
| **644** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-(guanidinooxi)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 453,13 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,13 - 3,89 (m, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,74 (c, *J* = 7,50 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **645** |  <br>dihidrocloruro de 2-((6-(4-((2-aminoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 464,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,69 (s, 2H), 8,32 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 6H), 2,77 (c, *J* = 7,31 Hz, 2H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,67 Hz, 3H). |
| **646** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 507,16 $[M-H]^-$ | RMN $^1H$ (400 MHz, 90 ºC, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,48 (d, *J* = 7,23 Hz, 2H), 7,40 - 6,98 (m, 5H), 5,52 (s, 1H), 4,90 - 4,60 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,04 - 3,68 (m, 3H), 3,64 - 3,35 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,02 - 3,00 (m, 1H), 2,79 (c, *J* = 7,67 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |

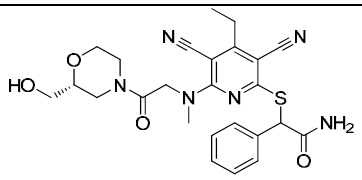
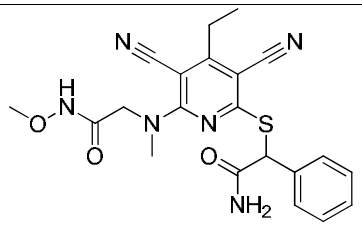
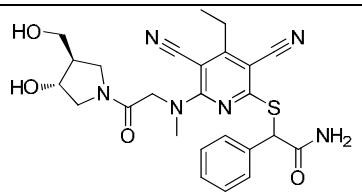
| | | | |
|---|---|---|---|
| **647** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((cis)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 495,26 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, 90 ºC, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 5H), 5,49 (d, *J* = 7,23 Hz, 1H), 4,70 - 4,49 (m, 4H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,33 (s, 5H), 2,79 (c, *J* = 7,60 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,78 Hz, 3H). |
| **648** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 493,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,89 Hz, 2H), 7,42 - 7,23 (m, 4H), 5,52 - 5,42 (m, 1H), 4,82 - 4,47 (m, 3H), 3,64 - 3,31 (m, 8H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,75 (c, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,42 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 1,55 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,67 Hz, 3H). |
| **649** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 509,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,84 (d, *J* = 11,84 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 5,52 - 5,43 (m, 1H), 5,19 - 5,04 (m, 1H), 4,77 - 4,49 (m, 3H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 1H), 3,55 - 3,31 (m, 6H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,25 - 2,06 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |

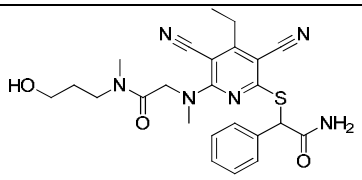
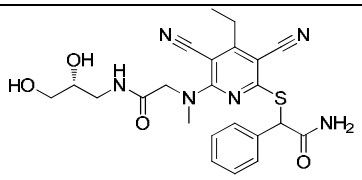
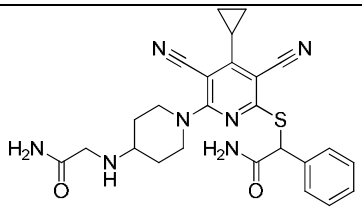
| | | | |
|---|---|---|---|
| **650** |  <br>(R)-2-amino-N-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)acetamida | 542,18 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,00 (t, *J* = 5,92 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,95 - 3,74 (m, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 5H), 3,08 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,75 (c, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,67 (m, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H). |
| **651** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 491,23 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,88 (s, 1H), 7,72 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,20 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,56 - 4,04 (m, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,75 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,60 - 1,27 (m, 3H), 1,27 - 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H). |
| **652** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 491,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,18 (m, 4H), 5,59 - 5,43 (m, 1H), 4,82 - 4,35 (m, 3H), 3,64 - 3,32 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,76 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,42 - 2,19 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 1H), 1,77 - 1,53 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

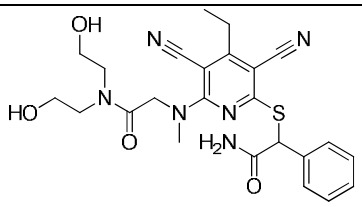
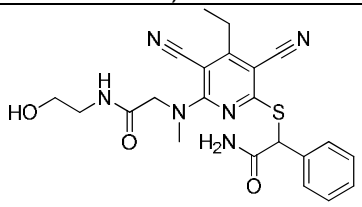
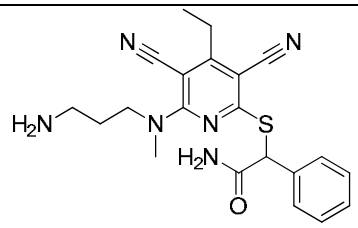
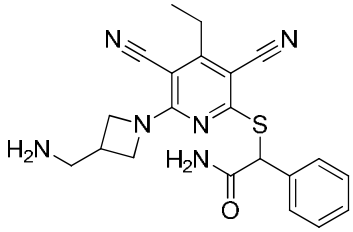
| | | | |
|---|---|---|---|
| **653** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 495,13<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,76 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 5,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,81 - 4,78 (m, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 2,77 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |
| **654** |  <br>(R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 438,14<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 - 7,84 (s a, 1H), 7,51 (dt, *J* = 6,2, 1,5 Hz, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (s a, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 (s a, 3H), 3,68 (s a, 1H), 3,55 -3,39 (m, 2H), 2,74 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). |
| **655** |  <br>(2S)-2-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida | 504,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d a, *J* = 7,89 Hz, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 2 H), 7,27 - 7,39 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 4,39 (t a, *J* = 12,83 Hz, 2 H), 3,89 (m, 1 H), 3,33 (s a, 2 H), 3,19 - 3,24 (m, 1 H), 2,08 - 2,14 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,75 (s a, 2 H), 1,43 - 1,51 (m, 2 H), 1,09 - 1,14 (m, 5 H), 0,95 - 1,00 (m, 2 H). |

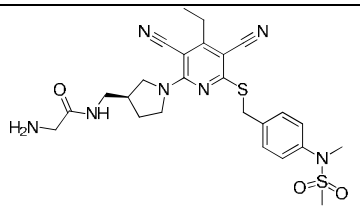
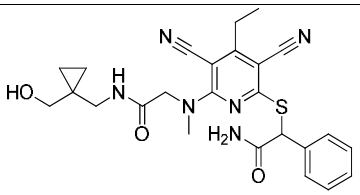
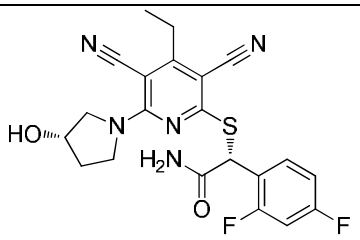
| | | | |
|---|---|---|---|
| **656** |  <br>2-((6-(4-(2-aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 477,12 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 4,12-4,00 (m, 2 H), 3,67-3,50 (m, 4 H), 3,43 (t, *J* = 5,70 Hz, 3 H), 2,69 (t, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,98-1,85 (m, 2 H), 1,63-1,48 (m, 2 H), 1,17-1,08 (m, 2 H), 1,00 -0,92 (m, 2 H). |
| **657** |  <br>2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 477,12 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,58-7,43 (m, 2 H), 7,23 - 7,40 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 4,48-4,42 (m, 1 H), 4,37-4,24 (m, 2 H), 3,48-3,43 (m, 2 H), 3,25-3,38 (m, 2 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,63 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 2,15-2,00 (m, 1 H), 1,95-1,86 (m, 2 H), 1,75 (s, 1 H), 1,38-1,23 (m, 2 H), 1,18-1,07 (m, 2 H), 0,98-0,87 (m, 2 H). |
| **658** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida | 481,15 $[M-H]^-$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,85 - 7,76 (m, 2 H), 7,54 - 7,47 (m, 2 H), 7,43 - 7,27 (m, 4 H), 5,51 (s, 1 H), 4,65 (td, *J* = 5,48, 1,97 Hz, 2 H), 4,55 - 4,48 (m, 1 H), 4,41 - 4,34 (m, 1 H), 3,84 - 3,74 (m, 1 H), 3,49 - 3,42 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,67 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |

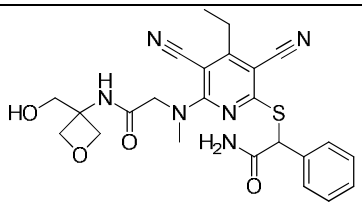
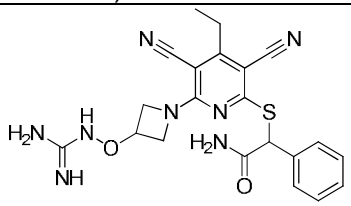
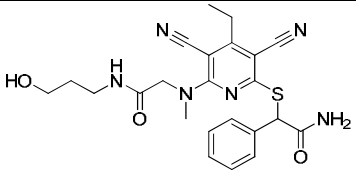
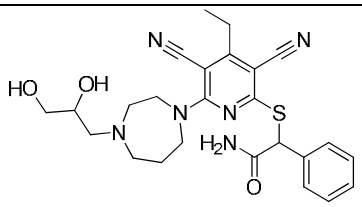
| | | | |
|---|---|---|---|
| **659** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 507,09 $[M-H]^-$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1 H), 7,49-7,26 (m, 2 H), 7,41 - 7,29 (m, 4 H), 5,52 (d, *J* = 5,04 Hz, 1 H), 5,09 – 4,95 (m, 2 H), 4,91 - 4,81 (m, 1 H), 4,75 - 4,63 (m, 1 H), 4,37 - 4,23 (m, 1 H), 3,71 - 3,56 (m, 2 H), 3,46 - 3,36 (m, 1 H), 3,27 (d, *J* = 5,70 Hz, 3 H), 2,80 - 2,62 (m, 3 H), 2,36 - 2,25 (m, 1 H), 2,23-2,10 (m, 1 H), 1,30 - 1,14 (m, 4 H). |
| **660** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((2-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 495,13 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,76 (s a, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 5,41 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 1,9, 3,4 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 3,3, 7,9 Hz, 1H), 4,77 (dd a, *J* = 3,4, 17,4 Hz, 1H), 4,56 (d a, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 1H), 3,53 - 3,32 (m, 6H), 2,77 (c, *J*=7,4 Hz, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 3H). |
| **661** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 495,18 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,89 (s a, 1 H), 7,51 (d a, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 7,41 - 7,29 (m, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 4,54 (s a, 1 H), 4,46 (t a, *J* = 4,82 Hz, 1 H), 4,18 (d a, *J* = 12,93 Hz, 2 H), 3,65 - 3,55 (m, 2 H), 3,46 (c, *J* = 4,97 Hz, 2 H), 3,27 (d a, *J* = 4,38 Hz, 2 H), 2,75 (c, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 2,60 - 2,51 (m, 2 H), 1,65 - 1,50 (m, 5 H), 1,26 - 1,18 (m, 3 H). |

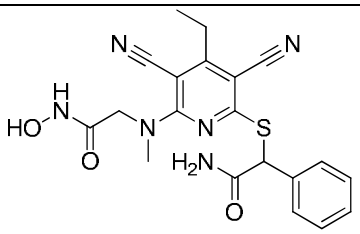
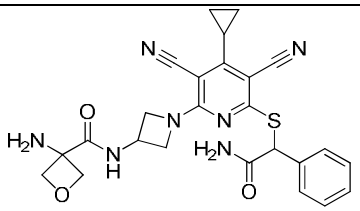
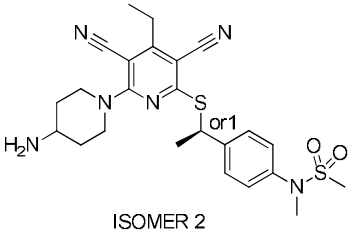
| | | | |
|---|---|---|---|
| **662** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 509,17<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$, 90 ºC) δ ppm: 7,48 (d, J = 7,02 Hz, 2 H), 7,39 - 7,26 (m, 4 H), 7,26 - 7,11 (m, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 4,81 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 4,43 (s a, 1 H), 4,24 - 4,06 (m, 1 H), 3,84 (d a, J = 11,62 Hz, 2 H), 3,55- 3,28 (m, 8 H), 2,99 - 2,97 (m, 1 H), 2,79 (c, J = 7,31 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,45 Hz, 3 H). |
| **663** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-metoxiacetamida | 439,09<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,34 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 7,41 - 7,31 (m, 4 H), 5,56 (s, 1 H), 4,49 (d a, *J* = 17,32 Hz, 1 H), 4,30 (d a, *J* = 16,88 Hz, 1 H), 3,78-3,60 (m, 3 H), 3,39 - 3,32 (m, 3 H), 2,78 (c, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 1,21 (t a, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **664** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 509,14<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,84 (d a, *J* = 12,28 Hz, 1 H), 7,48 (td, *J* = 4,38, 2,41 Hz, 2 H), 7,27 - 7,43 (m, 4 H), 5,43 - 5,53 (m, 1 H), 5,04 - 5,20 (m, 1 H), 4,45 - 4,81 (m, 3 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 3,31 - 3,76 (m, 7 H), 3,15 - 3,28 (m, 2 H), 2,76 (c, *J* = 7,31 Hz, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 1 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |

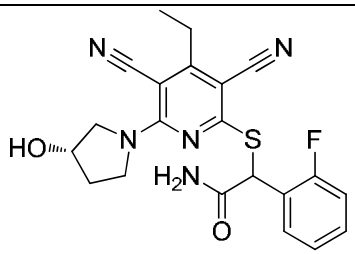
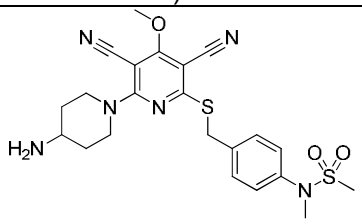
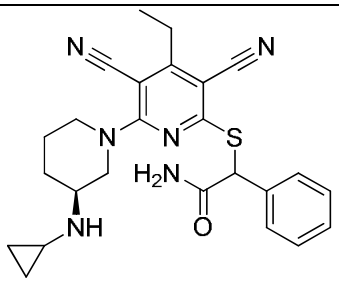
| | | | |
|---|---|---|---|
| **665** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)-N-metilacetamida | 481,09 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,27-7,54 (m, 4H), 5,54-5,49 (m, 1H), 4,79-4,97 (m, 1H), 4,59-4,75 (m, 1H), 4,38 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,31-3,49 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,75 (c, *J*=7,60 Hz, 2H), 1,58-1,79 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,56 Hz, 3H). |
| **666** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((R)-2,3-dihidroxipropil)acetamida | 483,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,02 (t a, *J* = 5,81 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,49 (d a, *J* = 7,23 Hz, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 4,74 (dd, *J* = 5,04, 2,63 Hz, 1H), 4,47 - 4,58 (m, 2 H), 4,36 (d a, *J* = 17,10 Hz, 1 H), 3,54 (dt, *J* = 10,36, 5,23 Hz, 1 H), 3,33 - 3,39 (m, 3 H), 3,34-3,22 (m, 3 H), 3,00 - 3,10 (m, 1 H), 2,77 (c, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **667** |  <br>2-((6-(4-((2-amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 490,15 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,55 - 7,48 (m, 2 H), 7,41 - 7,18 (m, 5 H), 7,03 (s, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 4,32 (d, *J* = 13,15 Hz, 2 H), 3,26-3,21 (m, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 2,75 - 2,64 (m, 1 H), 2,22 (s, 1 H), 2,15 – 2,04 (m, 1 H), 1,94 – 1,83 (m, 2 H), 1,41 - 1,27 (m, 2 H), 1,16 - 1,08 (m, 2 H), 1,00 - 0,93 (m, 2 H). |

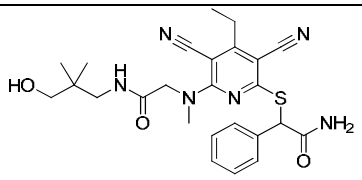
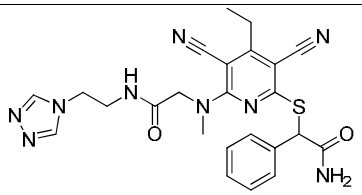
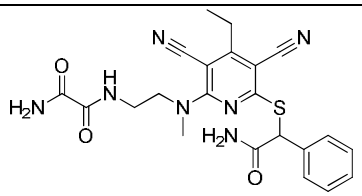
| | | | |
|---|---|---|---|
| **668** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida | 497,14<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 2 H), 7,40 - 7,32 (m, 4 H), 5,45 (s, 1 H), 5,03 (t, *J* = 5,15 Hz, 1 H), 4,93 - 4,86 (m, 1 H), 4,80 - 4,71 (m, 2 H), 3,61 (c, *J* = 5,33 Hz, 2 H), 3,56 - 3,50 (m, 2 H), 3,45 - 3,36 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 2,76 (c, *J* = 7,67 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **669** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)acetamida | 453,13<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 8,06 (t, *J* = 5,26 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52 - 7,45 (m, 2 H), 7,40 - 7,30 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 4,69 (t, *J* = 5,48 Hz, 1 H), 4,57 – 4,46 (m, 1 H), 4,39 – 4,28 (m, 1 H), 3,43 (c, *J* = 5,99 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,19 (c, *J* = 5,70 Hz, 2 H), 2,77 (c, *J* = 7,38 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3 H). |
| **670** |  <br>hidrocloruro de 2-((6-((3-aminopropil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 409,19<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H), 7,34 - 7,42 (m, 4 H), 5,53 (s, 1 H), 3,71 - 3,87 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,74 - 2,89 (m, 4 H), 1,90 - 1,98 (m, 2 H), 1,17 - 1,28 (m, 4 H). |
| **671** |  <br>2-((6-(3-(aminometil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 407,12<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,82 (s, 1 H), 7,54 - 7,46 (m, 2 H), 7,40 - 7,30 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 2,80 - 2,78 (c, *J* = 7,60 Hz, 2 H), 2,72 - 2,65 (m, 3 H), 2,0 (s, 2 H), 1,18 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |

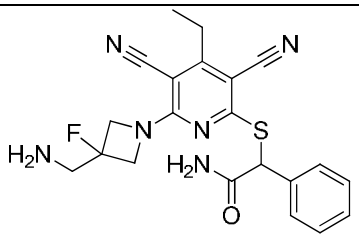
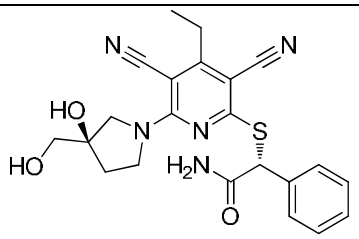
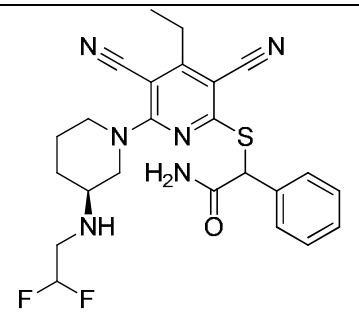
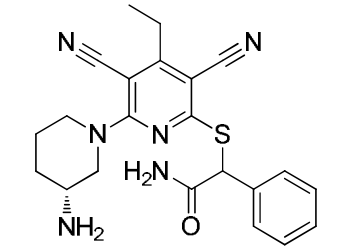
| | | | |
|---|---|---|---|
| **672** |  <br>(S)-2-amino-N-((1-(3,5-diciano-4-etil-6-((4-(N-metilmetilsulfonamido)bencil)tio)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)metil)acetamida | 542,05<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,01 (t, J = 5,70 Hz, 1 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,38 - 7,32 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,01 - 3,67 (m, 3 H), 3,58-3,51 (m, 1 H), 3,26 - 3,14 (m, 5 H), 3,09 (s, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,80 - 2,69 (m, 2 H), 2,49-2,41 (m, 1 H), 2,10 - 1,93 (m, 2 H), 1,73 (dd, J = 12,39, 7,13 Hz, 1 H), 1,25-1,18 (m, 4 H). |
| **673** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)acetamida | 493,11<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,03 (t, *J* = 5,70 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,49 (d, *J* = 6,80 Hz, 2 H), 7,41- 7,29 (m, 4 H), 5,55 (s, 1 H), 4,57 (d, *J* = 17,10 Hz, 1 H), 4,46 (t, *J* = 5,70 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J* = 17,10 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3H), 3,26 (dd, *J* = 5,70, 1,97 Hz, 2H), 3,16 (d, *J* = 5,70 Hz, 2 H), 2,77 (c, *J* = 7,38 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H), 0,41 -0,22 (m, 4 H). |
| **674** |  <br>(R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida | 444,08<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,56 (td, *J* = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 10,5, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,79-3,53 (m, 4H), 2,76 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,10 – 1,81 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

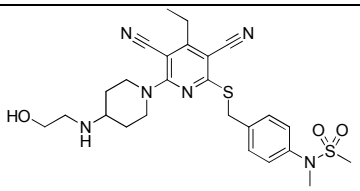
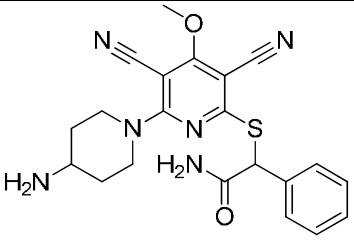
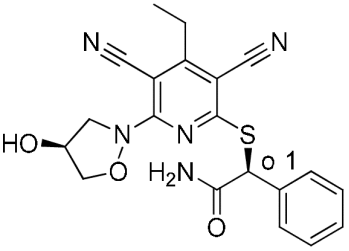
| | | | |
|---|---|---|---|
| **675** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)acetamida | 495,10<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 5,11 (t, *J* = 5,92 Hz, 1 H), 4,44 - 4,57 (m, 5 H), 4,36 (d, *J* = 17,32 Hz, 1 H), 3,67 (d, *J* = 5,92 Hz, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **676** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(guanidinooxi)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 451,12<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,54 - 7,48 (m, 2 H), 7,41 - 7,29 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,69 - 4,22 (m, 7H), 2,69 (c, J = 7,38 Hz, 2 H), 1,18 (t, J = 7,67 Hz, 3 H). |
| **677** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)acetamida | 467,11<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,03 (t a, *J* = 5,59 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 4 H), 5,55 (s, 1 H), 4,52 (d, *J* = 17,10 Hz, 1 H), 4,39 (t, *J* = 5,26 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J* = 17,10 Hz, 1 H), 3,38 - 3,44 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,12 - 3,20 (m, 2 H), 2,77 (c, *J* = 7,67 Hz, 2 H), 1,57 (quin, *J* = 6,63 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,67 Hz, 3 H). |
| **678** |  <br>2-((3,5-diciano-6-(4-(2,3-dihidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 495,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,54-7,42 (m, 2 H), 7,40-7,10 (m, 4 H), 5,51 (s, 1 H), 3,97-3,80 (m, 4 H), 3,62-3,55 (m, 2 H), 3,34-3,27 (m, 2 H), 2,89-2,68 (m, 4 H), 2,68-2,61 (m, 2 H), 2,57-2,52 (m, 1 H), 2,39- |

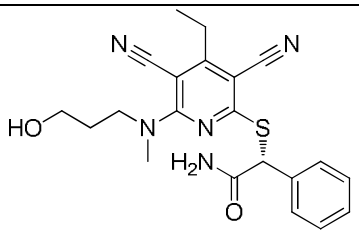
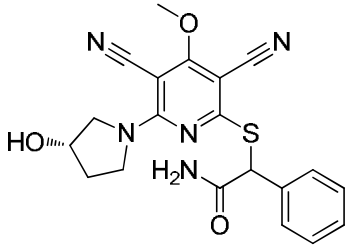
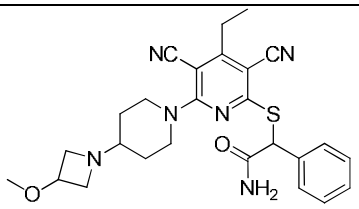
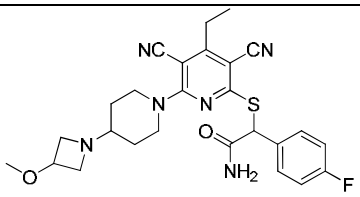
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2,32 (m, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **679** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-hidroxiacetamida | 425 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$, 90 ºC) δ ppm 10,26 (s a, 1 H), 8,76 (s a, 2 H), 7,51 (d a, J = 6,80 Hz, 2 H), 7,42 - 7,20 (m, 3 H), 7,15 (s a, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 4,59 - 4,25 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,80 (c, J = 7,23 Hz, 2 H), 1,23 (t, J = 7,56 Hz, 3 H). |
| **680** |  <br>3-amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxetano-3-carboxamida | 504,07 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,73 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,53 - 7,44 (m, 2 H), 7,42-7,24 (m, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,88 - 4,60 (m, 5 H), 4,39 (d, *J* = 6,14 Hz, 5 H), 2,08 (t, *J* = 8,69, 5,67 Hz, 1 H), 1,19 - 1,06 (m, 2 H), 1,01-0,90 (m, 2 H). |
| **681** |  <br>ISOMER 2<br>N-(4-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)etil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 499,18 $[M+H]^+$ | RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,15 (s, 3H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 5,15 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,23 (s, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). |

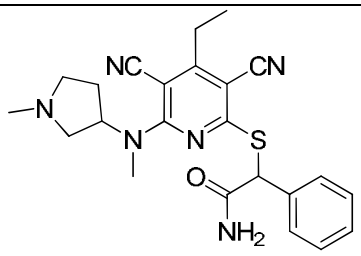
| | | | |
|---|---|---|---|
| **682** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluorofenil)acetamida | 426,12<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,86 (s a, 1 H), 7,52 (t a, *J* = 7,56 Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,12 (s a, 1 H), 4,40 (s a, 1 H), 3,68 - 3,98 (m, 4 H), 2,76 (c, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 1,87 - 2,05 (m, 2 H), 1,21 (t a, *J* = 7,45 Hz, 3 H). |
| **683** |  <br>hidrocloruro de N-(4-(((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 487,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,13 (s a, 3 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,41 - 7,35 (m, 2 H), 4,51 (s, 3 H), 4,46 (s a, 1 H), 4,27 (s, 3 H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,93 (s, 3 H), 2,10 - 2,02 (m, 2 H), 1,65 - 1,54 (m, 2 H). |
| **684** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((S)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 461,19<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 5,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 3,27 – 3,02 (m, 2H), 2,78 – 2,74 (m, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,77 (m, 1H), 1,47 - 1,43 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,40 – 0,35 (m, 2H), 0,22 – 0,14 (m, 2H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **685** |  <br>2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)acetamida | 495,13<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,97 (t, J = 6,03 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,54 - 7,44 (m, 2 H), 7,42 - 7,28 (m, 4 H), 5,56 (s, 1 H), 4,63 - 4,48 (m, 1 H), 4,54 - 4,41 (m, 1 H), 4,43 - 4,38 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,10 (d, J = 5,92 Hz, 2 H), 3,00 (d, J = 6,14 Hz, 2 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 1,20 (t, J = 7,67 Hz, 3 H), 0,77 (s, 6 H) |
| **686** |  <br>N-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida | 504,07<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,47 (s, 2 H), 8,23 (t a, *J* = 5,70 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 5,54 (s, 1 H), 4,49 (d, *J* = 17,32 Hz, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 4,12 (t, *J* = 5,70 Hz, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,77 (c, *J* = 7,60 Hz, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **687** |  <br>N1-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)oxalamida | 466,11<br>$[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,88 (t a, *J* = 5,92 Hz, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,89 - 7,74 (m, 2 H), 7,63 (s a, 1 H), 7,53 (d a, *J* = 7,23 Hz, 2 H), 7,46 - 7,23 (m, 4 H), 5,56 (s, 1 H), 4,05 - 3,94 (m, 1 H), 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,48 (dd a, *J* = 13,26, 6,47 Hz, 1 H), 3,39 (s, 4 H), 2,76 (c, *J* = 7,38 Hz, 2 H), 1,21 (t a, *J* = 7,45 Hz, 3 H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **688** |  <br>2-((6-(3-(aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 425,12 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,82 (s, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 2 H), 7,42 - 7,33 (m, 3 H), 7,27 (s, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 4,66 - 4,53 (m, 2 H), 4,49 - 4,37 (m, 2 H), 3,03-2,95 (m, 2 H), 2,71 (c, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 1,81 (s a, 2 H), 1,24 -1,17 (m, 3 H). |
| **689** |  <br>(R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 438,14 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 7,40 - 7,29 (m, 3 H), 7,26 (s a, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 5,02- 4,90 (m, 2 H), 4,10-3,67 (m, 4 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 2,82-2,69 (m, 2 H), 2,13-1,93 (m, 1 H), 1,78 (s, 1 H), 1,20 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H). |
| **690** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((S)-3-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 485,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,51 (d, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 7,43 - 7,30 (m, 4 H), 6,09 - 5,89 (m, 1 H), 5,58 - 5,52 (m, 1 H), 4,47 - 4,31 (m, 2 H), 3,22 - 2,94 (m, 4 H), 2,80 - 2,65 (m, 3 H), 2,11 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 1 H), 1,58 - 1,37 (m, 2 H), 1,21 (t, *J* = 7,67 Hz, 3 H). |
| **691** |  <br>2-((6-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 421,2 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,91 (s a, 1 H), 7,52 (d a, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 4 H), 5,52 (s, 1 H), 4,24 - 4,44 (m, 2 H), 3,18 - 3,25 (m, 2 H), 3,01 (dd a, *J* = 13,15, 9,65 Hz, 1H), 2,71 - 2,84 (m, 4 H), 1,75 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 1,21 (t a, *J* = 7,56 Hz, 3 H). |
| **692** |  <br>N-(4-(((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)metil)fenil)-N-metilmetanosulfonamida | 528,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 – 4,40 (m, 2H), 3,52 – 3,50 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,93 – 2,91 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H). |
| **693** |  <br>2,2,2-trifluoroacetato de 2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 422,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,15 - 8,00 (a, 3H), 7,98 - 7,92 (a, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 2H). |
| **694** |  <br>ISÓMERO 2<br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 409,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 5,64 (a, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,73 (a, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 3H), 4,00 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 3H). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **695** |  <br>(R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 409,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 4,77 (a, 1H), 3,92 (dt, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 3,76 (dt, J = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H). |
| **696** |  <br>2-((3,5-diciano-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 409,8 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 5,23-5,07 (a, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,93 – 3,64 (m, 4H), 2,02 – 1,87 (m, 2H). |
| **697** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 491,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) □ 7,92 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,83 - 2,71 (m, 4H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |
| **698** |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida | 509,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) □ 7,94 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 4H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 699 |  <br>2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida | 435,1 $[M+H]^+$ | RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) □ = 8,36-8,27 (m, 1H), 8,06 - 7,92 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 3,65 - 3,38 (m, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 3H), 2,48 - 2,28 (m, 4H), 2,27 - 2,24 (m, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) |

*Los Ejemplos 523 y 542 se considera que son mezclas 3:1 de diastereómeros con el componente principal según se representa.

**Ejemplo 700: Ensayos de DNMT1 - *in vitro***

Se evaluó la actividad selectiva sobre DNMT1 de los compuestos de la invención en uno o más de los siguientes ensayos para DNMT1 y pueden evaluarse en uno o más de los siguientes ensayos para DNMT3.

Ensayo Breaklight de DNMT1

Los ensayos Breaklight de DNMT1 *in vitro* se llevaron a cabo en un volumen total de 50 µl en un formato estándar de 384 pocillos, usando microplacas negras de superficie no adherente (Corning 3575). Se añadieron cinco µl de DNMT1 humano de longitud completa (producido en el laboratorio), usado a una concentración final de 40 nM, a 5 µl de mezcla de sustrato que contenía concentraciones finales de 125 nM de oligonucleótido semimetilado (sintetizado en ATD Bio; 5'-FAM-ATCTAGCG5ATCAGTTTTCTGATG5G5TAGAT-3' donde 5 = metil desoxicitidina) y SAM ultrapuro 2 µM (Cisbio n.º 62SAHZLD). Los pocillos de control negativo usaron 5 µl de DNMT1 y 5 µl de oligonucleótido, pero 0 µM de SAM. Todos los reactivos se prepararon en tampón de ensayo 1× (Tris 20 mM, pH 6,8, NaCl 25 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, Triton X100 al 0,01 % y DTT 1 mM). La reacción se incubó a 26 °C durante 45 min y después se detuvo con la adición de 40 µl de reactivo de detección. El reactivo de detección, preparado en tampón de ensayo Gla 1× (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 80 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM, Triton X100 al 0,01 % y DTT 1 mM) tiene una concentración final de SAH 100 µM (Sigma n.º A9384) y 0,0008 unidades/µl de endonucleasa de restricción Gla1 (Sibenzyme n.º E494). Después de la adición del reactivo de detección, se incubó la placa en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se midió la intensidad de fluorescencia en el dispositivo PHERAstar FS (BMG labtech) a una excitación de 485 nm y una emisión de 520 nm, con una ganancia de 400 y un tiempo de integración de 100 ms.

Ensayo de contraexploración Breaklight de Gla1

Los contraensayos Breaklight de Gla1 *in vitro* se llevaron a cabo en un volumen total de 50 µl en un formato estándar de 384 pocillos, usando microplacas negras de superficie no adherente (Corning n.º 3575). Se añadieron a los pocillos de ensayo diez µl de mezcla de sustrato que contenía concentraciones finales de 100 nM de oligonucleótido semimetilado (sintetizado en ATD Bio; 5'-FAM-ATCTAGCG5ATCAGTTTTCTGATG5G5TAGAT-3' donde 5 = secuencia de metil desoxicitidina) y 25 nM de oligonucleótido completamente metilado (sintetizado en ATD Bio; 5'-FAM-ATCTAG5G5ATCAGTTTTCTGATG5G5TAGAT-3' donde 5 = metil desoxicitidina). Los pocillos de control negativo usaron 10 µl de oligonucleótido semimetilado 125 nM. Los oligonucleótidos se prepararon en tampón de ensayo 1× (Tris 20 mM, pH 6,8, NaCl 25 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, Triton X100 al 0,01 % y DTT 1 mM). Se añadieron inmediatamente 40 µl de reactivo de detección de Gla1, preparado en tampón de ensayo Gla 1× (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 80 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM, Triton X100 al 0,01 % y DTT 1 mM) con una concentración final de SAH 100 µM (Sigma n.º A9384) y 0,0008 unidades/µl de endonucleasa de restricción Gla1 (Sibenzyme n.º E494). Después de la adición del reactivo de detección, se incubó la placa en la oscuridad a temperatura ambiente

durante 5 h. Después, se midió la intensidad de fluorescencia en el dispositivo PHERAstar FS (BMG labtech) a una excitación de 485 nm y una emisión de 520 nm, con una ganancia de 400 y un tiempo de integración de 100 ms.

Ensayo Breaklight de DNMT3a/3l

Los ensayos Breaklight de DNMT3a/3l *in vitro* se llevaron a cabo en un volumen total de 50 µl en un formato estándar de 384 pocillos, usando microplacas negras de superficie no adherente (Corning n.º 3575). Se añadieron cinco µl de DNMT3a/3l humano (producido en el laboratorio), usado a una concentración final de 600 nM, a 5 µl de mezcla de sustrato que contenía concentraciones finales de 125 nM de oligonucleótido semimetilado (sintetizado en ATD Bio; 5'-FAM-ATCTAGCG5ATCAGTTTTCTGATG5G5TAGAT-3' donde 5 = metil desoxicitidina) y SAM ultrapuro 2 µM (Cisbio n.º 62SAHZLD). Los pocillos de control negativo usaron 5 µl de DNMT3a/3l y 5 µl de oligonucleótido, pero también incluyen 200 µM de SAH. Todos los reactivos se prepararon en tampón de ensayo 1× (Tris 20 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1,5 mM, $MgCl_2$ 0,1 mM, CHAPS 1 mM y DTT 1 mM). La reacción se incubó a 37 °C durante 90 min y después se detuvo con la adición de 40 µl de reactivo de detección. El reactivo de detección, preparado en tampón de ensayo Gla 1× (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 80 mM, $MgCl_2$ 0,75 mM, Triton X100 al 0,01 % y DTT 1 mM) tiene una concentración final de SAH 200 µM (Sigma n.º A9384) y 0,0008 unidades/µl de endonucleasa de restricción Gla1 (Sibenzyme n.º E494). Después de la adición del reactivo de detección, se incubó la placa en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se midió la intensidad de fluorescencia en el dispositivo PHERAstar FS (BMG labtech) a una excitación de 485 nm y una emisión de 520 nm, con una ganancia de 400 y un tiempo de integración de 100 ms.

Métodos de ensayo SPA de DNMT1:

La actividad bioquímica de DNMT1 se analizó usando tecnología SPA. Las placas (Greiner 784075) se estamparon previamente con 100 nl/pocillo de compuesto (dilución seriada de factor 3 de 11 puntos). La reacción se inició tras la adición de 5 µl de mezcla de enzima 2x a los pocillos que contenían 5 µl de mezcla de sustrato 2x. Los pocillos de control bajo contenían 5 µl de tampón en lugar de enzima. Después de una incubación de 40 minutos, se inactivó la reacción tras la adición de 10 µl de mezcla de parada que contenía SAM 1 mM (Sigma A7007) y 2 mg/ml de perlas de PEI (Perkin Elmer RPNQ0098). Se sellaron las placas, se centrifugaron durante 1 min y después se leyeron en un dispositivo Viewlux (Perkin Elmer) usando el filtro de emisión de 613 nm/300 s de tiempo de lectura después de una adaptación a la oscuridad de ≥ 30 minutos. Las condiciones de ensayo antes de la inactivación consistieron en DNMT1 40 nM (601-1600, producido internamente), 3H-SAM 100 nM

(American Radiolabeled Chemicals ART 0288), SAM 900 nM (New England Biolabs B9003S) y 200 nM de oligonucleótido de ADN semimetilado (sintetizado en Integrated DNA Technologies, 5'-CCTCTTCTAACTGCCAT5GATCCTGATAGCAGGTGCATGC-3') en HEPES 50 mM (pH 8,0), MgCl2 2 mM, DTT 1 mM, NP-40 al 0,01 % y BSA al 0,01 %.

**Ejemplo 701: Efectos en células progenitoras eritroides (EPC) - *in vitro***

Se cultivaron EPC de 7 días en placas duplicadas con compuesto A diluido en serie durante 5 días a 37 °C. Después, se analizó en los pocillos la inducción de hemoglobina fetal (Hbf, ELISA para HbF) o el crecimiento celular (Cell Titer-Glo). En ambos casos, la señal se normalizó a las células tratadas con control de vehículo. El compuesto A indujo un aumento en HbF con una pCE50 media = 6,5 e inhibió el crecimiento celular en un 50 %, con una pGI50 = 5,9. En la figura 1A se indican curvas representativas para cada ensayo.

Para evaluar el efecto del compuesto A en la metilación del ADN, se recogieron EPC tratadas durante 3 días con compuesto A y el ADN genómico se secuenció con bisulfito. Se seleccionó y analizó la metilación de nueve sitios de CpG en o próximos a las regiones promotoras de los loci de los genes HBG1 y HBG2 basándose en su caracterización previa como sitios de metilación de DNMT1 durante la eritropoyesis (Mabaera y col., Blood: 110 (4). 2007). Como se indica en la figura 1B, los nueve sitios mostraron una reducción en la metilación, promediando una reducción del 65 ± 5 % en comparación con las células tratadas con vehículo.

**MÉTODOS**

Cultivo, expansión y caracterización de células progenitoras eritroides (EPC) de 7 días

Todos los donantes otorgaron consentimiento informado por escrito para el uso de sus muestras y la recogida y uso de las muestras recibió la aprobación de la junta de revisión de la institución. Todas las células CD34+ de médula ósea criopreservadas usadas en este caso se obtuvieron de AllCells (Emeryville, CA) y procedieron generalmente de donantes diferentes. En el día 7 se cultivaron las células CD34+ para generar EPC. En resumen, se cultivó 1 millón de células con CO2 al 5 %, O2 al 5 % a 37 °C en medio Stemspan H3000 (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canadá) complementado con L-glutamina 2 mM, 40 µg/ml de lipoproteínas de baja densidad humanas (StemCell Technologies), 10 ng/ml de interleucina IL-3 humana recombinante (rh) (R&D Systems, Minneapolis, MN), 100 ng/ml de factor de células madre rh (R&D Systems) y 0,5 U/ml de eritropoyetina rh (Invitrogen, Grand

Island, NY). Se dividieron las células y se les volvió a proporcionar alimento en el día 4 con medio de cultivo completo descrito anteriormente y se recogieron en el día 7 para la evaluación de la expresión de marcadores eritroides y la evaluación de la inducción de γ-globina. Después, se congelaron las EPC del día 7 en nitrógeno líquido a razón de 5 a 10 millones de células/ml en suero fetal bovino al 95 % (FBS; Invitrogen) con DMSO al 5 % para su uso posterior.

En el momento del tratamiento con el compuesto, se descongelaron las EPC del día 7 preparadas como se ha descrito anteriormente, se lavaron una vez y se resuspendieron en medio de cultivo completo como se ha descrito anteriormente, con la excepción de un aumento de rhEPO a 3 U/ml. Las células se contaron y diluyeron a $3{,}3x10^3$ células/ml para su siembra en placas de ensayo. Después, se dispensaron las células, a 30 µl por pocillo con un Dispensador de Reactivos Multidrop™ (Thermo Scientific), en placas de cultivo celular de 384 pocillos en los que se dispensaron previamente los compuestos a razón de 100 nl/pocillo. Se usaron placas negras de fondo trasparente (Greiner Bio-One; 781090) y blancas (Greiner Bio-One; 781080) para los ensayos ELISA y Cell Titer-Glo, respectivamente. La densidad celular final en los ensayos es de 1.000 células por pocillo, con concentraciones finales de producto entre 33 nM (máxima) y 6,6 nM (mínima) para la dilución en serie de 22 puntos.

Para monitorizar la salud celular y el crecimiento celular, se llevaron a cabo ensayos de crecimiento celular en el momento de sembrar las células (día 0) usando Cell Titer-Glo (detallado a continuación). Para el tratamiento con compuesto, las placas de cultivo celular se incubaron durante 5 días a 37 °C con $CO_2$ al 5 %.

ELISA de hemoglobina fetal (HbF)

El Ab anti-HbF de recubrimiento (Bethyl Lab; n.º de cat. A80-136A) se diluyó 100 veces en el tampón de recubrimiento (carbonato-bicarbonato 0,05 M, pH 9,6) y después se añadieron 20 µl/pocillo a una placa de ELISA MaxiSorp de 384 pocillos (Thermo Fisher; n.º de cat. 464718). Tras 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se lavaron las placas dos veces con tampón de lavado de ELISA (Tris 50 mM, Tween 20 al 0,05 %, pH 8,0) con un lavador de placas EL406 (BioTek, Winooski, VT). Después, se añadieron 40 µl/pocillo de tampón de bloqueo que consistía en Tris 50 mM y BSA al 1 % (pH 8,0) y se almacenó a 4 °C con lámina de recubrimiento durante una noche o hasta el momento del ensayo. Las placas de ELISA recubiertas fueron estables durante hasta 30 días a 4 °C. En el día del ensayo, se lavaron

dos veces las placas con tampón de lavado para ELISA antes de la adición del lisado de células.

Tras 5 días a 37 °C con $CO_2$ al 5 %, se colocaron las placas de cultivo para el ensayo ELISA en un congelador a -80 °C durante un mínimo de 2 horas. Después de descongelar a temperatura ambiente, se añadieron 30 µl de tampón de lisis celular (Invitrogen; n.º de cat. FNN0011, complementado con inhibidor de proteasas 1×) a cada pocillo y el lisado de células resultante se mezcló ocho veces con una pipeta Cybi-Well (Jena, Alemania). Después del procedimiento de mezclado, se transfirieron 20 µl/pocillo de lisado a las placas de ELISA recubiertas descritas anteriormente, seguido de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente. Las placas de ELISA se lavaron tres veces con tampón de lavado de ELISA. Después, se añadieron 20 µl por pocillo de Ab de detección anti-HbF conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) diluido a de 1:75.000 a 100.000 (Bethyl Labs; n.º de cat. A80-136P, diluido en Tris 50 mM [pH 8,0], BSA al 1 %, Tween-20 al 0,05 %). Tras 1 hora más de incubación a temperatura ambiente, las placas se lavaron cuatro veces y después se añadieron 20 µl por pocillo de sustrato para ELISA de tetrametilbencidina (Themo Scientific; n.º de cat. 34028). Tras 3-10 min de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se añadieron 20 µl/pocillo de solución de parada (ácido sulfúrico 0,2 M). Después, se leyeron las placas a una absorbancia de 450 nm (DO450) con un lector de placas EnVision (PerkinElmer, Waltham, MA). Como nivel basal para la normalización se usó la lectura media de los pocillos de control (16 pocillos en la columna 6 de cada placa de ensayo) que contenían solo DMSO. El nivel de γ-globina de cada pocillo tratado con compuesto se calculó como porcentaje respecto del nivel basal (100 %).

Se sometieron las respuestas normalizadas de las 22 concentraciones de cada compuesto de ensayo a un ajuste de curva usando una herramienta de cálculo estadístico personalizada basada en R (R Foundation for Statistical Computing). Se determinó un valor de CE50 (concentración de compuesto a ½ del % máx) y se determinó el % máx a partir de la curva ajustada de cada uno de los compuestos activos.

Análisis del crecimiento celular en EPC del día 7

Se llevaron a cabo ensayos de crecimiento celular en las placas de cultivo tras 5 días de incubación a 37 °C con $CO_2$ al 5 %. Se añadieron a las placas de ensayo 15 µl por pocillo de reactivo de ensayo Cell Titer-Glo (Promega, Madison, WI). Después, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min antes de leerlas en un dispositivo ViewLux 1430

(Perkin Elmer) usando un protocolo de luminiscencia. Como nivel basal para la normalización se usó la lectura media de los pocillos de control (16 pocillos en la columna 6 de cada placa de ensayo) que contenían solo DMSO. Se calculó la señal de Cell Titer-Glo de cada pocillo de ensayo como porcentaje del nivel basal (100 %). Se sometieron las respuestas normalizadas de las 22 concentraciones de cada compuesto de ensayo a un ajuste de curva usando una herramienta de cálculo estadístico personalizada basada en R (R Foundation for Statistical Computing).

Para monitorizar la salud celular y el crecimiento celular, la señal de Cell Titer-Glo de los pocillos de control de DMSO se comparó con la señal obtenida en el día 0 (véase lo anterior). Para el crecimiento celular sano, se observaron aumentos de aproximadamente 20 veces en el día 5 frente al día 0.

Análisis de secuenciación con bisulfito

El ADN genómico se extrajo por duplicado de las PEC del día 7 cultivadas a 37 °C con CO2 al 5 % y O2 al 5 % durante 3 días en presencia de compuesto usando un kit para ADNg ZYMO (Zymo Research, Irvine, CA). El ADN aislado se convirtió a bisulfito usando un kit de metilación de ADN Zymo EZ. Los conjuntos de cebadores para las regiones tratadas con bisulfito dentro del gen *HBG1* y *HBG2* se diseñaron usando el programa informático ABI Methyl Primer Express. Las regiones analizadas incluyeron 9 sitios descritos previamente de metilación de ADN dependiente de DNMT1 (Mabaera y col. *Blood*: 110 (4). 2007). El ADN se amplificó adicionalmente en el dispositivo Fluidigm y el control de calidad se llevó a cabo en un bioanalizador Agilent. Se llevó a cabo MiSeq usando el sistema Illumina y el resultado se analizó usando ArrayStudio v8 y CLC-GWB v8.1.

**Ejemplo 702: Actividad antiproliferativa de MV-4-11 (categoría de $pCE_{50}$)**

**Ensayo de proliferación celular.** La densidad óptima de la siembra se determinó empíricamente para las células de AML MV-4-11 examinando el crecimiento de una gran variedad de densidades de siembra en un formato de 384 pocillos para identificar condiciones que permitiesen una proliferación máxima y continuada durante 6 días. Las células MV-4-11 se sembraron en placas duplicadas 24 horas antes del tratamiento con una dilución en serie de factor dos de 20 puntos del compuesto o de DMSO al 0,15 %. Las placas se incubaron durante 6 días a 37 °C con $CO_2$ al 5 %. Después, las células se lisaron con Cell Titer-Glo

(CTG) (Promega) y la señal quimioluminiscente se detectó con un lector de microplacas adecuado. Además, se recogió una placa de células no tratadas en el momento de la adición del compuesto ($T_0$) para cuantificar la densidad celular inicial. Los valores de CTG obtenidos tras 6 días de tratamiento se expresaron como porcentaje del valor de $T_0$ y se representaron frente a la concentración de compuesto. Los datos se ajustaron con una ecuación de cuatro parámetros para generar una curva de respuesta a la concentración, a partir de la cual se calcularon los valores de $CI_{50}$ del crecimiento.

**Ejemplo 703: Ensayos de células falciformes - *in vivo***

Se utilizó un modelo de ratón de enfermedad de células falciformes para medir la eficacia *in vivo* del compuesto A que había demostrado previamente tener una potente actividad *in vitro* en células progenitoras eritroides primarias humanas procedentes de médula ósea normal o de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con células falciformes.

**MÉTODOS**

Preparación experimental

Se investigó la actividad *in vivo* del compuesto A en el modelo de ratón de células falciformes de acuerdo con los estándares de los Estados Unidos/Reino Unido de cuidado de animales.

Los ratones macho y hembra transgénicos para hemoglobina humana [ratones B6;129-Hbatm1(HBA)Tow/ Hbbtm2(HBG1,HBB*)Tow/J (Jackson Laboratories, ME)] tenían aproximadamente 6-8 semanas de edad y pesaban aproximadamente 15-25 gramos al comienzo de los estudios. En la medida de lo posible, los grupos estaban equilibrados en cuanto a género y comprendían 6 ratones.

Protocolo experimental

Se administró a los ratones vehículo (DMA al 10 %/PEG400 al 90 %) o 10 o 50 mg/kg de compuesto A dos veces al día (BID) por vía oral cinco días a la semana durante un periodo de dos semanas.

Al final del periodo de dosificación, se sacrificó a los animales mediante asfixia con CO2 y se recogió sangre de la vena cava en tubos de EDTA para el análisis de la hemoglobina fetal. Se determinó el % de proteína HbF mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y el % de células F (eritrocitos que expresan HbF) se determinó mediante citometría de flujo. Se usó el anticuerpo monoclonal de ratón anti-HbF humana conjugado a APC (Life Technologies, Grand Island, NY) para identificar células eritroides que expresaban HbF. El colorante nuclear, syto16, (Life Technologies) se usó para separar las poblaciones de reticulocitos y RBC. Los datos de proteínas y celulares se recogieron en el analizador Bio-Rad D10 (Bio-Rad, Benicia, CA) y el dispositivo FACs Canto I (BD BioSciences,San Jose, CA), respectivamente. Los datos de la citometría de flujo se analizaron con el programa informático FlowJo v7 (Treestar, Inc. Ashland. OR). Se determinaron para los grupos de control y de tratamiento la media de grupo y la desviación estándar. Los datos se representaron y analizaron usando ANOVA de 1 vía con prueba posterior de Tukey (GraphPad Prism v5 [La Jolla, CA]).

**RESULTADOS**

El compuesto A administrado por vía oral a razón de 10 o 50 mg/kg, BID al día (5 días de dosis, 2 días de descaso, 4 días de dosis) provocó un aumento en el % de proteína HBF que era dependiente de la dosis y estadísticamente significativo (5,4 veces, $p<0,05$; 10,3 veces, $p<0,001$, respectivamente) [Figura 2A].

El tratamiento con compuesto A provocó aumentos en el % de reticulocitos F y en el % de RBC F después de la administración oral de 10 o 50 mg/kg BID en un periodo de dosificación de 2 semanas. Se observaron aumentos dependientes de la dosis y estadísticamente significativos en el % de reticulocitos F (4 veces y 9 veces, respectivamente; $p<0,001$) y en el % de RBC F (6 veces y 8 veces, respectivamente; $p<0,001$) [Figura 2B].

**Ejemplo 704: - Composición de capsula**

Se produce una forma farmacéutica oral para administrar la presente invención rellenando una cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencional con los ingredientes en las proporciones mostradas en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2

| INGREDIENTES | CANTIDADES |
|---|---|
| 2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Compuesto del ejemplo 4) | 7 mg |

| | |
|---|---|
| Lactosa | 53 mg |
| Talco | 16 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |

**Ejemplo 705: - Composición parenteral inyectable**

Se produce una forma farmacéutica inyectable para administrar la presente invención agitando un 1,7 % en peso de trifluoroacetato de 2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Compuesto del ejemplo 38) en propilenglicol en agua al 10 % en volumen.

**Ejemplo 706: Composición en comprimido**

Se mezclan la sacarosa, el sulfato de calcio dihidratado y un inhibidor de la actividad de DNMT1, como se muestra en la tabla 3 a continuación y se granulan en las proporciones mostradas con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con almidón, talco y ácido estéarico, se tamizan y se prensan formando un comprimido.

Tabla 3

| INGREDIENTES | CANTIDADES |
|---|---|
| Trifluoroacetato de N-(4-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-iltio)metil)bencil)acetamida (Compuesto del ejemplo 66) | 12 mg |
| sulfato de calcio dihidratado | 30 mg |
| Sacarosa | 4 mg |
| Almidón | 2 mg |
| Talco | 1 mg |
| Ácido esteárico | 0,5 mg |

**Actividad biológica**

Los expertos en la materia reconocerán que los ensayos anteriores están sujetos a variabilidad experimental. Por consiguiente, ha de entenderse que los valores proporcionados a continuación son únicamente ejemplares.

Se evalúa la actividad contra DNMT1 de los compuestos de la invención generalmente de acuerdo con el ensayo Breaklight y/o el ensayo SPA anterior.

**Tabla de datos de DNMT1:**

Categoría de agrupación ($pXC_{50}$):

Categoría A: <4,5

Categoría B: 4,5≤x<6,0

Categoría C: 6,0≤x<6,5

Categoría D: ≥6,5

| N.º de ejemplo | DNMT1 Bioquímica (categoría de $pCI_{50}$) | ELISA de EPC (categoría de $pCE_{50}$) | Actividad antiproliferativa de MV4-11 (categoría de $CE_{50}$) | DNMT3A Breaklight $CI_{50}$ (micromolar) | DNMT3B Breaklight $CI_{50}$ (micromolar) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | B | A | | 417 | >500 |
| 2 | C | A | | >500 | >500 |
| 3 | D | C | | >500 | >500 |
| 4 | D | D | B | | |
| 5 | D | D | | | |
| 6 | D | D | | >500 | >500 |
| 7 | D | D | | >500 | >500 |
| 8 | C | B | B | >500 | >500 |
| 9 | C | A | | >500 | >500 |
| 10 | C | A | | | |
| 11 | C | C | | | |
| 12 | C | C | | | |
| 13 | C | C | | | |
| 14 | D | C | | | |
| 15 | C | B | | | |
| 16 | D | D | | | |
| 17 | D | D | | | |
| 18 | D | D | B | | |
| 19 | C | D | | | |
| 20 | D | D | | | |
| 21 | C | B | | | |
| 22 | C | D | | | |
| 23 | D | B | | | |
| 24 | D | D | | | |
| 25 | D | D | | | |
| 26 | C | A | | | |
| 27 | D | A | | | |
| 28 | D | D | | | |
| 29 | D | D | | | |
| 30 | C | A | | | |
| 31 | C | A | B | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 32 | D | B | | | |
| 33 | C | C | | | |
| 34 | C | B | B | | |
| 35 | C | B | | >500 | >500 |
| 36 | D | B | | | |
| 37 | C | B | | | |
| 38 | C | C | B | | |
| 39 | D | D | | | |
| 40 | D | D | C | | |
| 41 | C | B | | >500 | >500 |
| 42 | D | D | C | | |
| 43 | D | C | | | |
| 44 | D | B | B | | |
| 46 | C | A | B | >500 | >500 |
| 47 | C | C | | >500 | >500 |
| 48 | C | B | | >500 | >500 |
| 49 | D | C | | >500 | >500 |
| 50 | C | D | | >500 | >500 |
| 51 | C | A | | >500 | >500 |
| 52 | C | B | | >500 | >500 |
| 53 | B | B | | >500 | >500 |
| 54 | C | B | | | |
| 55 | C | D | B | >500 | 272 |
| 56 | D | D | B | >500 | >500 |
| 57 | C | C | C | >500 | >500 |
| 58 | D | B | | | |
| 59 | C | C | | >500 | >500 |
| 60 | D | | | | |
| 61 | D | D | | | |
| 62 | C | C | | | |
| 63 | C | C | B | | |
| 64 | D | D | C | >500 | >500 |
| 65 | C | B | | | |
| 66 | D | D | | | |
| 67 | D | D | | | |
| 68 | C | A | | | |
| 69 | B | A | | | |
| 70 | C | C | | | |
| 71 | D | A | | | |
| 72 | B | A | | | |
| 73 | C | A | | | |
| 74 | B | B | | | >250 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 75 | C | A | | | |
| 76 | D | C | | | >250 |
| 77 | D | D | | | >250 |
| 78 | C | A | | | |
| 79 | D | C | | | |
| 80 | D | C | | | |
| 81 | C | A | | | >250 |
| 82 | C | B | | | |
| 83 | D | D | | | >250 |
| 84 | D | D | | | >250 |
| 85 | C | B | | | |
| 86 | D | D | | | >250 |
| 87 | D | C | | | |
| 88 | C | A | | | |
| 89 | C | A | | | |
| 90 | C | A | | | |
| 91 | C | B | | | |
| 92 | C | B | | | |
| 93 | C | A | | | |
| 94 | C | A | | | |
| 95 | C | B | | | |
| 96 | D | A | | | |
| 97 | D | A | | | |
| 98 | D | A | | | |
| 99 | C | B | | | |
| 100 | C | A | | | |
| 101 | D | C | | | |
| 102 | B | A | | | |
| 103 | B | B | | | |
| 104 | D | D | | | 254 |
| 105 | D | B | | | |
| 106 | D | D | | >500 | >500 |
| 107 | D | D | | >500 | >500 |
| 108 | B | C | | | |
| 109 | C | D | | | |
| 110 | C | B | | | |
| 111 | C | D | | | |
| 112 | D | D | | >500 | >500 |
| 113 | C | | | | |
| 114 | C | B | B | | |
| 115 | D | D | | | |
| 116 | D | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 117 | C | D | | | |
| 118 | D | D | | >500 | 124 |
| 119 | C | D | | | |
| 120 | C | D | | | |
| 121 | D | C | | | |
| 122 | D | D | C | | |
| 123 | D | D | B | | |
| 124 | C | B | | | |
| 125 | D | D | C | 322 | 75 |
| 126 | C | D | | >500 | >500 |
| 127 | D | C | | >500 | >500 |
| 128 | C | C | | >500 | >500 |
| 129 | C | B | | >500 | >500 |
| 130 | C | | B | >500 | >500 |
| 131 | C | | | | |
| 132 | C | | | | |
| 133 | B | B | | | |
| 134 | C | B | | | |
| 135 | C | B | | | |
| 136 | D | D | | >500 | 379 |
| 137 | D | C | | | |
| 138 | D | D | | | 167 |
| 139 | D | C | | | |
| 140 | D | D | | | |
| 141 | D | D | | | |
| 142 | D | C | | | |
| 143 | D | D | | | |
| 144 | D | D | | | |
| 145 | D | D | D | | |
| 146 | D | C | | | |
| 147 | C | C | | | |
| 148 | D | D | | | |
| 149 | D | D | | | |
| 150 | B | A | | | |
| 151 | B | A | | | |
| 152 | B | B | | | |
| 153 | D | C | | | |
| 154 | B | B | | | |
| 155 | B | A | | | |
| 156 | D | C | | | |
| 157 | B | B | | | |
| 158 | C | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 159 | B | C | | | |
| 160 | B | B | | | |
| 161 | C | B | | | |
| 162 | B | B | | | |
| 163 | B | A | | | |
| 164 | C | C | B | | |
| 165 | C | A | | | |
| 166 | C | D | | | |
| 167 | D | D | | | |
| 168 | D | C | | | |
| 170 | D | B | | | |
| 171 | C | A | | | |
| 172 | B | D | | | |
| 173 | C | C | | | |
| 174 | C | C | | | |
| 175 | C | A | | | |
| 176 | C | C | | | |
| 177 | C | B | | | |
| 178 | D | B | | | |
| 181 | C | B | | | |
| 182 | C | C | | | |
| 183 | C | B | | | |
| 184 | C | C | | | |
| 185 | C | C | | | |
| 186 | D | B | | | |
| 187 | C | B | | | |
| 188 | C | B | | | |
| 189 | C | C | | | |
| 190 | C | B | | | |
| 191 | D | C | | | |
| 192 | D | B | | | |
| 193 | D | C | | | |
| 194 | C | D | | | |
| 195 | C | C | | | |
| 196 | D | D | | | |
| 197 | C | C | | | |
| 198 | D | C | | | |
| 199 | D | A | | | |
| 200 | C | B | | | |
| 201 | C | C | | | |
| 202 | C | C | | | |
| 203 | C | A | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 204 | C | B | | | |
| 205 | D | D | | | |
| 206 | C | A | | | |
| 207 | C | D | | | |
| 208 | C | C | | | |
| 209 | C | C | | | |
| 210 | D | D | | | |
| 211 | C | D | | | |
| 212 | C | B | | | |
| 213 | C | B | | | |
| 214 | B | A | | | |
| 215 | D | D | | | |
| 216 | B | D | | | |
| 217 | C | B | | | |
| 218 | C | D | | | |
| 219 | C | B | | | |
| 220 | C | D | | | |
| 221 | C | D | | | |
| 222 | B | C | | | |
| 223 | C | B | | | |
| 224 | C | C | | | |
| 225 | B | C | | | |
| 228 | B | C | | | |
| 230 | C | B | | | |
| 231 | C | C | | | |
| 232 | C | C | | | |
| 233 | C | D | | | |
| 234 | C | B | | | |
| 235 | C | C | | | |
| 236 | D | A | | | |
| 237 | C | B | | | |
| 238 | D | B | | | |
| 239 | B | A | | | |
| 240 | C | B | | | |
| 241 | C | B | | | |
| 242 | D | D | | | |
| 243 | D | C | | | |
| 244 | C | D | | | |
| 245 | C | C | | | |
| 246 | C | A | | | |
| 247 | B | C | | | |
| 248 | C | A | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 249 | B | A | | | |
| 250 | C | B | | | |
| 251 | B | B | | | |
| 252 | D | D | | | |
| 254 | D | C | | | |
| 255 | B | C | | | |
| 256 | C | B | | | |
| 258 | C | B | | | |
| 259 | D | C | | | |
| 260 | C | B | | | |
| 261 | C | B | | | |
| 262 | D | B | | | |
| 263 | C | C | | | |
| 264 | B | A | | | |
| 266 | B | C | | | |
| 267 | B | B | | | |
| 268 | B | B | | | |
| 269 | B | B | | | |
| 270 | D | B | | | |
| 272 | B | A | | | |
| 273 | C | B | | | |
| 274 | D | D | | | |
| 275 | C | C | | | |
| 276 | C | A | | | |
| 277 | D | B | | | |
| 278 | D | B | | | |
| 279 | C | A | | | |
| 281 | D | C | | | |
| 282 | D | B | | | |
| 283 | C | B | | | |
| 284 | C | A | | | |
| 285 | C | B | | | |
| 286 | D | B | | | |
| 287 | C | B | | | |
| 288 | D | B | | | |
| 289 | C | B | | | |
| 290 | C | B | | | |
| 291 | C | B | | | |
| 292 | C | B | | | |
| 293 | C | A | | | |
| 294 | C | A | | | |
| 295 | C | A | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 296 | C | A | | | |
| 297 | C | A | | | |
| 298 | D | D | | | |
| 299 | D | C | | | |
| 300 | C | B | | | |
| 301 | D | C | | | |
| 302 | C | A | | | |
| 303 | C | C | | | |
| 304 | C | | | | |
| 305 | D | C | | | |
| 308 | D | C | | | |
| 310 | B | D | | | |
| 318 | D | D | C | | |
| 319 | B | C | | | |
| 320 | B | C | | | |
| 321 | D | D | | | |
| 322 | D | C | | | |
| 324 | C | A | | | |
| 328 | B | C | | | |
| 329 | C | B | | | |
| 330 | D | B | | | |
| 331 | C | A | | | |
| 332 | B | C | | | |
| 333 | D | B | | | |
| 335 | C | A | | | |
| 336 | C | B | | | |
| 337 | C | A | | | |
| 338 | C | A | | | |
| 339 | D | B | | | |
| 340 | D | B | | | |
| 341 | D | D | | | |
| 342 | C | A | | | |
| 343 | D | C | | | |
| 344 | C | B | | | |
| 345 | D | B | | | |
| 346 | C | A | | | |
| 347 | C | B | | | |
| 348 | C | A | | | |
| 349 | C | B | | | |
| 350 | C | A | | | |
| 351 | C | A | | | |
| 352 | C | B | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 354 | C | B | | | |
| 355 | D | D | | | |
| 356 | D | C | | | |
| 357 | C | A | | | |
| 358 | D | A | | | |
| 359 | C | B | | | |
| 360 | C | B | | | |
| 361 | C | B | | | |
| 362 | C | A | | | |
| 363 | C | B | | | |
| 364 | D | D | | | |
| 365 | C | B | | | |
| 366 | D | D | | | |
| 367 | C | B | | | |
| 368 | D | A | | | |
| 369 | D | B | | | |
| 370 | C | B | | | |
| 371 | C | B | | | |
| 372 | D | C | | | |
| 373 | D | C | | | |
| 374 | D | C | | | |
| 375 | D | B | | | |
| 376 | C | C | | | |
| 377 | B | A | | | |
| 378 | C | B | | | |
| 379 | C | C | | | |
| 380 | C | B | | | |
| 381 | C | B | | | |
| 382 | D | D | | | |
| 383 | D | C | | | |
| 384 | C | A | | | |
| 385 | C | A | | | |
| 386 | C | B | | | |
| 387 | D | B | | | |
| 388 | C | B | | | |
| 390 | C | C | | | |
| 391 | D | B | | | |
| 392 | D | C | | | |
| 393 | D | C | | | |
| 396 | C | B | | | |
| 397 | C | B | | | |
| 398 | D | B | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 399 | D | B | | | |
| 400 | D | B | | | |
| 401 | D | B | | | |
| 402 | D | B | | | |
| 403 | C | C | | | |
| 404 | D | C | | | |
| 405 | D | D | | | |
| 406 | D | D | | | |
| 407 | D | B | | | |
| 408 | D | D | | | |
| 409 | D | D | | | |
| 410 | D | C | | | |
| 411 | D | D | | | |
| 412 | D | D | | | |
| 413 | D | D | | | |
| 414 | C | B | | | |
| 415 | B | B | | | |
| 416 | B | B | | | |
| 417 | A | A | | | |
| 418 | B | A | | | |
| 419 | C | B | | | |
| 420 | C | B | | | |
| 421 | B | | | | |
| 422 | D | D | | | |
| 423 | D | C | | | |
| 424 | D | C | | | |
| 425 | D | C | | | |
| 426 | B | A | | | |
| 427 | D | C | | | |
| 428 | C | C | | | |
| 429 | C | C | | | |
| 430 | D | C | | | |
| 431 | D | D | | | |
| 432 | D | | | | |
| 441 | D | D | | | |
| 443 | D | D | | | |
| 444 | D | D | | | |
| 445 | D | D | | | |
| 446 | D | D | | | |
| 447 | D | D | | | |
| 448 | D | D | | | |
| 449 | D | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 450 | D | D | | | |
| 451 | D | D | | | |
| 452 | D | D | | | |
| 453 | D | D | | | |
| 454 | D | D | | | |
| 455 | D | D | | | |
| 456 | D | D | | | |
| 457 | D | D | | | |
| 458 | D | D | | | |
| 459 | D | D | | | |
| 460 | D | D | | | |
| 461 | D | D | | | |
| 462 | D | D | | | |
| 463 | D | D | | | |
| 464 | D | D | | | |
| 465 | D | D | | | |
| 466 | D | D | | | |
| 467 | D | D | | | |
| 468 | D | D | | | |
| 469 | D | D | | | |
| 470 | D | D | | | |
| 471 | D | D | | | |
| 472 | D | | | | |
| 473 | D | | | | |
| 474 | D | D | | | |
| 475 | D | D | | | |
| 476 | D | D | | | |
| 477 | D | D | | | |
| 478 | D | D | | | |
| 479 | D | D | | | |
| 480 | D | C | | | |
| 481 | D | D | | | |
| 482 | D | D | | | |
| 483 | D | D | | | |
| 484 | D | D | | | |
| 485 | D | D | | | |
| 486 | D | D | | | |
| 487 | D | D | | | |
| 488 | D | D | | | |
| 489 | D | D | | | |
| 490 | D | C | | | |
| 491 | D | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 492 | D | D | | | |
| 493 | D | C | | | |
| 494 | D | D | | | |
| 495 | D | B | | | |
| 496 | C | D | | | |
| 497 | D | B | | | |
| 498 | D | C | | | |
| 499 | D | D | | | |
| 500 | D | B | | | |
| 501 | D | | | | |
| 502 | D | | | | |
| 503 | D | C | | | |
| 504 | D | B | | | |
| 505 | D | D | | | |
| 506 | D | D | | | |
| 507 | D | D | | | |
| 508 | D | D | | | |
| 509 | D | D | | | |
| 510 | D | D | | | |
| 511 | D | D | | | |
| 512 | D | D | | | |
| 513 | D | D | | | |
| 514 | D | | | | |
| 515 | D | D | | | |
| 516 | D | D | | | |
| 517 | D | D | | | |
| 518 | D | D | | | |
| 519 | D | D | | | |
| 520 | D | D | | | |
| 521 | D | D | | | |
| 522 | D | D | | | |
| 523 | D | D | | | |
| 524 | D | D | | | |
| 525 | D | D | | | |
| 526 | D | D | | | |
| 527 | D | D | | | |
| 528 | D | D | | | |
| 529 | D | C | | | |
| 530 | D | B | | | |
| 531 | B | D | | | |
| 532 | D | D | | | |
| 533 | D | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 534 | D | D | | | |
| 535 | D | C | | | |
| 536 | D | C | | | |
| 537 | D | C | | | |
| 538 | D | D | | | |
| 539 | D | B | | | |
| 540 | B | D | | | |
| 541 | D | D | | | |
| 542 | D | C | | | |
| 543 | D | A | | | |
| 544 | D | B | | | |
| 545 | D | D | | | |
| 546 | C | D | | | |
| 547 | D | D | | | |
| 548 | D | D | | | |
| 549 | D | D | | | |
| 550 | D | D | | | |
| 551 | D | D | | | |
| 552 | D | D | | | |
| 553 | D | | | | |
| 554 | D | D | | | |
| 555 | D | D | | | |
| 556 | D | D | | | |
| 557 | D | D | | | |
| 558 | D | D | | | |
| 559 | D | D | | | |
| 560 | D | D | | | |
| 561 | D | D | | | |
| 562 | D | D | | | |
| 563 | D | D | | | |
| 564 | D | D | | | |
| 565 | D | D | | | |
| 566 | D | D | | | |
| 567 | D | D | | | |
| 568 | D | D | | | |
| 569 | D | D | | | |
| 570 | D | D | | | |
| 571 | D | D | | | |
| 572 | D | D | | | |
| 573 | D | D | | | |
| 574 | D | D | | | |
| 575 | D | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 576 | D | D | | | |
| 577 | D | D | | | |
| 578 | D | D | | | |
| 579 | D | D | | | |
| 580 | D | D | | | |
| 581 | D | D | | | |
| 582 | D | D | | | |
| 583 | D | D | | | |
| 584 | D | D | | | |
| 585 | D | D | | | |
| 586 | D | D | | | |
| 587 | D | D | | | |
| 588 | D | D | | | |
| 589 | D | C | | | |
| 590 | D | B | | | |
| 591 | D | D | | | |
| 592 | D | D | | | |
| 593 | D | D | | | |
| 594 | D | D | | | |
| 595 | D | D | | | |
| 596 | D | C | | | |
| 597 | D | D | | | |
| 598 | D | B | | | |
| 599 | D | B | | | |
| 600 | D | A | | | |
| 601 | D | A | | | |
| 602 | C | D | | | |
| 603 | D | A | | | |
| 604 | D | A | | | |
| 605 | C | D | | | |
| 606 | D | D | | | |
| 607 | D | D | | | |
| 608 | D | D | | | |
| 609 | D | D | | | |
| 610 | D | B | | | |
| 611 | D | B | | | |
| 612 | D | D | | | |
| 613 | D | D | | | |
| 614 | D | B | | | |
| 615 | D | D | | | |
| 616 | D | D | | | |
| 617 | B | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 618 | D | D | | | |
| 619 | D | B | | | |
| 620 | D | D | | | |
| 621 | D | D | | | |
| 622 | D | D | | | |
| 623 | D | D | | | |
| 624 | D | B | | | |
| 625 | D | D | | | |
| 626 | D | D | | | |
| 627 | D | D | | | |
| 628 | D | D | | | |
| 629 | D | B | | | |
| 630 | D | D | | | |
| 631 | D | D | | | |
| 632 | D | B | | | |
| 633 | D | D | | | |
| 634 | D | B | | | |
| 635 | D | C | | | |
| 636 | D | D | | | |
| 637 | D | B | | | |
| 638 | D | C | | | |
| 639 | D | B | | | |
| 640 | D | D | | | |
| 641 | D | B | | | |
| 642 | D | B | | | |
| 643 | D | D | | | |
| 644 | D | B | | | |
| 645 | D | C | | | |
| 646 | D | D | | | |
| 647 | D | C | | | |
| 648 | D | D | | | |
| 649 | D | B | | | |
| 650 | D | B | | | |
| 651 | D | D | | | |
| 652 | D | D | | | |
| 653 | D | B | | | |
| 654 | D | B | | | |
| 655 | D | C | | | |
| 656 | D | B | | | |
| 657 | D | B | | | |
| 658 | D | B | | | |
| 659 | D | D | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 660 | D | B | | | |
| 661 | D | B | | | |
| 662 | D | D | | | |
| 663 | D | D | | | |
| 664 | D | B | | | |
| 665 | D | D | | | |
| 666 | D | B | | | |
| 667 | D | B | | | |
| 668 | D | C | | | |
| 669 | D | D | | | |
| 670 | D | D | | | |
| 671 | D | D | | | |
| 672 | D | | | | |
| 673 | D | D | | | |
| 674 | D | B | | | |
| 675 | D | C | | | |
| 676 | D | B | | | |
| 677 | D | C | | | |
| 678 | D | | | | |
| 679 | D | C | | | |
| 680 | D | B | | | |
| 681 | D | B | | | |
| 682 | D | B | | | |
| 683 | D | D | | | |
| 684 | D | D | | | |
| 685 | D | C | | | |
| 686 | D | B | | | |
| 687 | D | C | | | |
| 688 | D | B | | | |
| 689 | D | B | | | |
| 690 | D | B | | | |
| 691 | D | B | | | |
| 692 | D | D | | | |
| 693 | D | D | | | |
| 694 | D | B | | | |
| 695 | D | B | | | |
| 696 | D | | | | |
| 697 | D | D | | | |
| 698 | D | D | | | |
| 699 | C | B | | | |

Comentarios:

1. Los compuestos mostraron la actividad agrupada indicada en los ensayos Breaklight o SPA descritos anteriormente.
2. En los casos donde el campo está vacío, el compuesto no se probó en ese ensayo.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 67 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de CI50mcM de 0,12 a 4,78 frente a DNMT1.

Los compuestos de los ejemplos 5, 12, 20, 25, 28, 37, 40, 43, 56 y 61 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de CI50mcM de 0,50.

Los compuestos de los ejemplos 10, 13, 26, 30, 32, 33, 34, 49, 55 y 59 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de CI50mcM > 0,50 y < 0,75.

Los compuestos de los ejemplos 8, 9, 21, 22, 35, 36, 38, 41, 58 y 63 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de CI50mcM > 0,75.

Los compuestos de los ejemplos 68 a 149 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 y/o el ensayo SPA anteriores y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de CI50mcM de 4,8 a 7,3 frente a DNMT1.

Los compuestos de los ejemplos 69, 72, 74, 78, 81, 92, 102, 103, 108, 109, 129, 133, 216, 247, 266, 279, 310, 377, 531, 540 y 617 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 y/o el ensayo SPA anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de pCI50 de 6,0.

Los compuestos de los ejemplos 70, 82, 85, 99, 110, 117, 119, 120, 126, 130, 131, 132, 165, 237, 283, 286, 303, 324, 379, 496, 546, 602, 683 y 685 se probaron en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 y/o el ensayo SPA anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de pCI50 > 6,0 y ≤ 6,5.

Los compuestos de los ejemplos 76, 77, 80, 83, 86, 115, 121, 122, 125, 136, 137, 138, 143, 148, 149, 168, 409, 425, 477, 523, 562, 592, 626 y 649 se probaron en general según el

ensayo Breaklight de DNMT1 y/o el ensayo SPA anterior y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de pCI50 > 6. 5.

El compuesto del ejemplo 15 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de CI50mcM de 0,44.

El compuesto del ejemplo 11 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de CI50mcM de 0,58.

El compuesto del ejemplo 48 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de CI50mcM de 0,89.

El compuesto del ejemplo 72 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,7.

El compuesto del ejemplo 79 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,5.

El compuesto del ejemplo 86 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,7.

El compuesto del ejemplo 115 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,7.

El compuesto del ejemplo 119 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,4.

El compuesto del ejemplo 138 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 7,0.

El compuesto del ejemplo 337 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,5.

El compuesto del ejemplo 540 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,5.

El compuesto del ejemplo 617 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,6.

El compuesto del ejemplo 266 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,7.

El compuesto del ejemplo 310 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,7.

El compuesto del ejemplo 216 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,8.

El compuesto del ejemplo 247 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,8.

El compuesto del ejemplo 531 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 5,8.

El compuesto del ejemplo 279 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6.

El compuesto del ejemplo 379 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,1.

El compuesto del ejemplo 165 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,2.

El compuesto del ejemplo 283 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,2.

El compuesto del ejemplo 303 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,2.

El compuesto del ejemplo 324 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,2.

El compuesto del ejemplo 602 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,3.

El compuesto del ejemplo 237 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,4.

El compuesto del ejemplo 496 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,4.

El compuesto del ejemplo 546 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,4.

El compuesto del ejemplo 286 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,5.

El compuesto del ejemplo 683 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,5.

El compuesto del ejemplo 685 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,5.

El compuesto del ejemplo 626 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,7.

El compuesto del ejemplo 168 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,7.

El compuesto del ejemplo 409 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,8.

El compuesto del ejemplo 592 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,8.

El compuesto del ejemplo 425 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,8.

El compuesto del ejemplo 649 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 6,9.

El compuesto del ejemplo 477 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 7.

El compuesto del ejemplo 523 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 7,1.

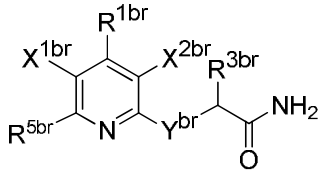
El compuesto del ejemplo 562 se probó en general según el ensayo Breaklight de DNMT1 anterior y/o el ensayo de SPA y en ciclos experimentales repetidos mostró un valor medio de pCI50 de 7,1.

Los compuestos de los ejemplos 3, 6, 7, 8, 9, 35, 41, 47, 52 y 56 se probaron en general según los ensayos Breaklight de DNMT3A y DNMT3B anteriores y en ciclos experimentales repetidos mostraron un valor medio de CI50mcM mayor de 500 mcM.

Aunque las realizaciones preferidas de la invención se han ilustrado por medio de lo anterior, ha de entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas divulgadas en la presente memoria y que queda reservado el derecho a todas las modificaciones que se encuentren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre: cáncer, síndromes precancerosos, trastornos de beta hemoglobinopatía, enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ibr):




(Ibr)

en donde:

$X^{1br}$ y $X^{2br}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,
-CN,
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$Y^{br}$ se selecciona entre: S, NH, $NR^z$, O, S(O) y $S(O)_2$;

$R^{1br}$ se selecciona entre:

$-NH_2$,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
-CN,

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
$-SR^a$;

$R^{3br}$ se selecciona entre:

hidrógeno,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo, y
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$; y

$R^{5br}$ se selecciona entre:

$-NH_2$,
$-NHR^a$,
$-NR^bR^c$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-alquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
$-OR^e$,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
-SH, y
-$SR^a$;

donde:

cada $R^a$ se selecciona independientemente entre
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;

$R^b$ y $R^c$ se seleccionan independientemente entre:
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$;
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$, o
$R^b$ y $R^c$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo,
que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
$R^e$,

-$OR^e$,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^d$,

alcoxi $C_{1-4}$,

–-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-5}$,

-$N(H)R^e$,

-N(alquilo $C_{1-5})_2$,

-$NR^eR^e$,

-$N(R^e)$alquilo $C_{1-5}$,

-$ONHC(NH)NH_2$,

-Oheterocicloalquilo,

-NHcicloalquilo,

-N(alquil $C_{1-5}$)cicloalquilo,

-NHheterocicloalquilo,

-N(alquil $C_{1-5}$)heterocicloalquilo,

-$S(O)_2$alquilo $C_{1-4}$,

$-SO_2NH_2$

-$S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

2-metilciclopropilo,

imidazolilo,

(metoxipiridinilmetil)amino,

(metilciclopropilmetil)amino,

(fluorofenilmetil)amino,

(metiloxetanilmetil)amino, y

(metilciclobutilmetil)amino;

cada $R^d$ se selecciona independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

$R^e$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-Oarilo,

-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con

de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-OR^e$,

-C(O)H,

$-C(O)R^{zz}$,

-C(O)arilo,

-C(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-C(O)heteroarilo,

-C(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)H,

$-CO(O)R^{zz}$,

-OC(O)arilo,

-CO(O)arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-OC(O)heteroarilo,

-OC(O)heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^{zz}$,

-SH,

$-SR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

-S(O)H,

$-S(O)R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-S(O)_2H$,

$-S(O)_2R^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-S(O)_2NH_2$,

$-S(O)_2NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,
$-S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
$-NH_2$, y -CN,
$-P(O)(CH_3)_2$,
$-NHS(O)_2H$,
$-NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con
de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,
-NHC(O)H,
$-NHC(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con
de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con
de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,
$-NH_2$, y –-CN,
-C(O)OH,
$-C(O)OR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

oxo,

-OH,

$-NH_2$,

$-NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,

$-NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y -CN,

$-NH_2$,

-CN,

$-NHC(O)NH_2$,

$-NHC(O)NHR^x$,

donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

$-NHC(O)NR^{x1}R^{x2}$,

donde cada uno de $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se selecciona independientemente entre

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH, -COOH,

$-NH_2$, y -CN,

cada $R^e$ se selecciona independientemente entre:

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
-Oalquilo $C_{1-6}$,
-Oalquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y -CN,
-OC(O)alquilo $C_{1-6}$,
-OC(O)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y -CN,
$-ONHC(NH)NH_2$,
$-OP(O)(OH)_2$,
-SH,
$-SR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –CN,
-S(O)H,
$-S(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y -CN,
$-S(O)_2H$,
$-S(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y –CN,
oxo,
-OH,
-$NH_2$,
-$NHR^{xx}$,
donde $R^{xx}$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con alcoxi $C_{1-4}$, alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, triazolilo, ciclopropilo, oxo, -$OR^{xy}$, -COOH, –CN y -$NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno, arilo, alquil $C_{1-5}$heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -$OR^{xy}$, -COOH, –CN y -$NR^{xy}R^{xz}$, donde $R^{xy}$ y $R^{xz}$ son seleccionados independientemente entre: hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1-5}$ y alquilo $C_{1-5}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, triazolilo, ciclopropilo, oxo, -OH, -Oalquilo $C_{1-5}$, -Oalquilo $C_{1-5}$ sustituido de 1 a 6 veces con flúor y –COOH,
-$NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, alcoxi $C_{1-4}$, triazolilo, ciclopropilo, oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y -CN,
guanidino,
-C(O)OH,
-$C(O)OR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –CN,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, -OH, alcoxi $C_{1-4}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo
sustituido con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, heteroarilo, $-NH_2$, y –-CN,
$-C(O)NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido
con HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –CN,
o $R^{x1}$ y $R^{x2}$ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, oxo, -OH, HO-(alquilo $C_{1-4}$)-, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre flúor, cloro, bromo, yodo,
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$,

y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, -NHC(O)alquilo $C_{1-4}$ y –CN,
-Oarilo,
-Oarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi $C_{1-4}$, alquilo $C_{1-6}$,
y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, y –CN,
-Oheteroarilo,
-Oheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y -CN,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con $R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre oxo, -OH,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, -$N(CH_3)_2$, y -CN,
-$S(O)_2NH_2$,
-$S(O)_2NHR^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-$S(O)_2NR^{x1}R^{x2}$,
donde $R^{x1}$ y $R^{x2}$ se seleccionan cada uno independientemente
entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6
sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor,
oxo, -OH, -COOH, -$NH_2$, y –CN,
-$NHS(O)_2H$,
-$NHS(O)_2R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –CN,
-$OC(O)NH_2$,
-$NHC(O)R^x$,
donde $R^x$ se selecciona entre arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo $C_{1-6}$ y alquilo $C_{1-6}$
sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,
-COOH, -$NH_2$, y –CN,

-NHC(O)NHR$^{xp}$,
donde R$^{xp}$ se selecciona entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: -COOH, -$NH_2$, y
–-CN,
-NHC(O)NR$^{x3}$R$^{x4}$,
donde R$^{x3}$ y R$^{x4}$ se seleccionan cada uno independientemente entre heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
-COOH, -$NH_2$, y –-CN,
-NHC(O)C(O)$NH_2$,
-$NO_2$, y
-CN; y

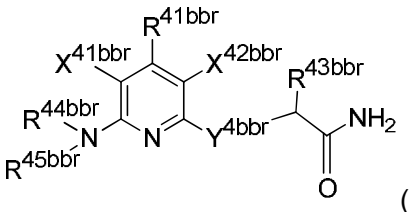
R$^z$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$,
R$^e$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$,
heterocicloalquilo, y
heterocicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R$^d$;

R$^{zz}$ se selecciona entre
alquilo $C_{1-6}$ y
R$^e$;

a condición de que:
X$^{1br}$ y X$^{2br}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

2. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre: cáncer, síndromes precancerosos, trastornos de beta hemoglobinopatía, enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IVbbr):



(IVbbr)

en donde:

$X^{41bbr}$ y $X^{42bbr}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, metilo, flúor, cloro, bromo y yodo;

$Y^{4bbr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$ -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y -CN,

alquiloxi $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–CN,

oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
–CN,
oxo,
-OH,
$-NO_2$, y
$-NH_2$,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,
yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y -CN,
alcoxi $C_{1-4}$,
-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$;

$R^{43bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-4}$,

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-P(O)(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo,

azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $-CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes

seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y –-CN,

-CN,
oxo,
-OH,
-COOH,
$-NO_2$,
$-NH_2$, y
$SO_2NH_2$, o

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo $C_{1-6}$,
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquil-, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquil-, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, --CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$
sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,
arilo,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo,
heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,
-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,

cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, -$NH_2$, y -CN,

-CN,

oxo,

-OH,

-$OP(O)(OH)_2$,

-COOH,

-$CONH_2$,

-$NO_2$,

-$NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-5}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,

aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,

metilheterocicloalquil-, -OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y -CN,

-Ooxetanilo,

-$ONHC(NH)NH_2$,

-NHciclopropilo,

-NHoxetanilo,

-N(alquilo $C_{1-5}$)$_2$,

-$S(O)_2CH_2CH_3$,

$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

-$S(O)_2CH_3$,

-$SO_2NH_2$,

-$S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

bencilamino,

-propilpirrolidinilo,

-metilciclopropilo,

ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$X^{41bbr}$ y $X^{42bbr}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

3. El método de la reivindicación 2, en donde el mamífero es un ser humano.

4. Un método para inhibir la actividad de DNMT1 en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IVbbr), como se describe en la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El método de la reivindicación 4, en donde el mamífero es un ser humano.

6. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

2-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

(R)-[(6-amino-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(6-amino-3,5-diciano-4-ciclopropil-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2-((6-(4-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((4-Ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acético;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-2-il) metil) piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((6-(4-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isotiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(furan-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-morfolinoetil)tio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)tio)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida;

3-((6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((6-(4-Aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-(4-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (isómero 1);

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Isómero 2);

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxamida;

Carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-iltio)-2-(tiofen-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida;

2-((6-(4-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil) amino)etilo;

2,2'-((3,5-Diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida);

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etil piridin-2-il)azetidin-3-il)metilo;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

2-((3-Ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

2-((6-(4-(4-Bromobenzoil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-(3-(2-Amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-(6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

2-((6-((3-Aminopropil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)acetamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (enantiómero individual)

(3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) Dihidrogenofosfato de pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (3*R*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-( dimetilfosforil)fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*R*)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida;

(*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluoro fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-fluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 6-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 3-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(6-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclobutil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclopropil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-fluorobencil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-6-((2-((2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(azepan-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etil(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(1-metilciclopropilamino)etil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)acético;

2-((6-((3-aminociclobutil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

rel-2-((6-(trans)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3,5-diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(S)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

((3S,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-((2-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4S)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

rel-2-((6-cis-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(etil(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metil(neopentil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((S)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((6-((S)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)acetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

N-(((R)-4-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;

(S)-2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-N-metilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-morfolino-2-oxoetil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(guanidinooxi)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((2-(2-Aminoetoxi)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)butanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((6-((2-(Azetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(guanidinooxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (estereoisómero individual)

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(oxetan-3-ilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(guanidinooxi)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Aminoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((cis)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-metoxiacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)-N-metilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((R)-2,3-dihidroxipropil)acetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((3-Aminopropil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(guanidinooxi)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,3-dihidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-hidroxiacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)acetamida;

N-(2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida;

N1-(2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)oxalamida;

2-((6-(3-(Aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

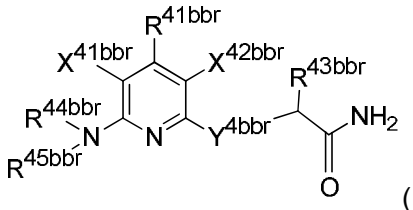
(R)-2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

7. Un compuesto según la Fórmula (IVbbr):



(IVbbr)

en donde:

$X^{41bbr}$ y $X^{42bbr}$ se seleccionan independientemente entre: --CN, metilo, flúor, cloro, bromo y yodo;

$Y^{4bbr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{41bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, alquiloxi $C_{1-4}$, -OH, -COOH, $-NH_2$ -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$ y -CN,

alquiloxi $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$ sustituido de 1 a 4 veces con flúor,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

arilo,

arilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

–CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y -CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

-CN,

oxo,

-OH,

$-NO_2$, y

$-NH_2$;

$R^{43bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-4}$,

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-P(O)(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $–CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$,

-$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)CH_2CH_3$, -$NHOC(CH_3)_2NH_2$, -$N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, -$NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, -$NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, -$NH_2$, -$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y –$CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, -$NH_2$ y –-CN,

arilo,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y —-CN,

-CN,

oxo,

-OH,

-COOH,

$-NO_2$,

$-NH_2$, y

$SO_2NH_2$, o

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquil-, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquil-, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, --CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

arilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}OH$, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,

cloro, bromo, yodo, oxo, -OH, $-NH_2$ y –CN,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

-CN,

oxo,

-OH,

$-OP(O)(OH)_2$,

-COOH,

$-CONH_2$,

$-NO_2$,

$-NH_2$,

-N(H)alquilo $C_{1-5}$,

-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, bromo,

yodo, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,

aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,

metilheterocicloalquil-, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4})_2$, y -CN,

-Ooxetanilo,

$-ONHC(NH)NH_2$,

-NHciclopropilo,

-NHoxetanilo,

-N(alquilo $C_{1-5})_2$,

$-S(O)_2CH_2CH_3$,

$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

$-SO_2NH_2$,

$-S(O)_2$fenilo,

benzoílo,

bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-N($CH_3$)-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

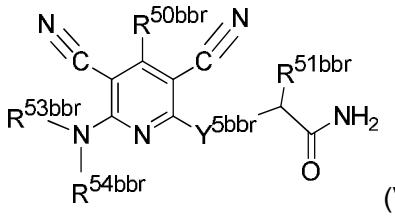
a condición de que:

$X^{41bbr}$ y $X^{42bbr}$ no son ambos hidrógeno, y

$R^{44bbr}$ y $R^{45bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 representado por la siguiente Fórmula (Vbbr):



(Vbbr)

en donde:

$Y^{5bbr}$ se selecciona entre: S y NH;

$R^{50bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

-N(H)alquilo $C_{1-4}$,

-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,

-Salquilo $C_{1-4}$,

alquiloxi $C_{1-4}$,

arilo,

alquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y
alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

heteroarilo,

heteroalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:
flúor,
cloro,
-OH,
alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

$R^{51bbr}$ se selecciona entre:

$-CH_3$,

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$,

-$NHCH_2CH_2OCH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OH$, -$NHC(O)C(O)NH_2$, -$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, -$N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, -$NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, -$NH_2$, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_2CH_2OH$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)CH_2CH_3$, -$NHOC(CH_3)_2NH_2$, -$N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, -$NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, -$NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, -$NH_2$, -$N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y -$CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

alquilo $C_{1-6}$ y

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro;

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, y

-OH, o

$R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están

unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente

seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, para formar

un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquilo, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, -CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$

sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente

seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, -alquil $C_{1-6}NH_2$,

cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

-CN,

oxo,

-OH,

$-OP(O)(OH)_2$,

-COOH,

-$CONH_2$,
-$NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, -$NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$, -N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y -CN,
-Ooxetanilo,
-$ONHC(NH)NH_2$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinlilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,

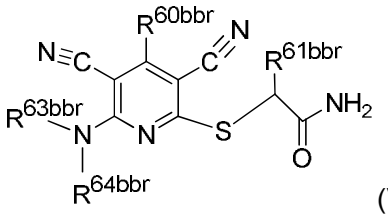
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
fluorofenilmetilamino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{53bbr}$ y $R^{54bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

9. Un compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8 representado por la siguiente Fórmula (VIbbr):



(VIbbr)

en donde:

$R^{60bbr}$ se selecciona entre:

alquilo $C_{1-3}$,
alquilo $C_{1-3}$ sustituido con de 1 a 6 sustituyentes
seleccionados independientemente entre: flúor y cloro,
-N(H)alquilo $C_{1-3}$,
-N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,
-Salquilo $C_{1-4}$,
alquiloxi $C_{1-3}$,

arilo,

arilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con de uno a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro, -OH, y alquilo $C_{1-3}$;

$R^{61bbr}$ se selecciona entre:

$-CH_3$,

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, cloro, -C(O)fenilo, pirrolidinilo, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)NH_2$,

tienilo,

piperidinilo,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$;

$R^{63bbr}$ y $R^{64bbr}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, -NHOH, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, -NHoxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$,

$-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, -OH y $-CH_2NH_2$,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-6}$,

heterocicloalquilo, y

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes independientemente

seleccionados entre:

flúor,

cloro,

-OH, y

alquilo $C_{1-6}$, o

$R^{63bbr}$ y $R^{64bbr}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo, para formar un heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,

-OH,

$-OP(O)(OH)_2$,

-CN,

alquilo $C_{1-6}$,

alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,

alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, metilheterocicloalquilo, -OH, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-5}$, aminoheterocicloalquilo, -N(alquilo $C_{1-5})_2$, -CN, -N(alquilo $C_{1-4}$)($CH_2OCH_3$) y -NHalquilo $C_{1-4}$ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, $NH_2$, y -OH,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: alquilo $C_{1-6}$,

-alquil $C_{1-6}$OH, flúor, cloro, oxo y -OH,

alcoxi $C_{1-4}$,

alcoxi $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, oxo, -OH,

-COOH, $-NH_2$, y -CN,

oxo,
$-NH_2$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$,
-N(H)alquilo $C_{1-6}$ sustituido con de 1 a 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, cloro,
alcoxi $C_{1-4}$, oxo, fenilo, cicloalquilo,
aminoalcoxi $C_{1-4}$, heterocicloalquilo,
metilheterocicloalquilo, $-OH$, $-NH_2$, -N(H)alquilo $C_{1-4}$,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$, y -CN,
$-ONHC(NH)NH_2$,
-Ooxetanilo,
$-ONHC(NH)NH_2$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-N(alquilo $C_{1-4}$)$_2$,
$-S(O)_2CH_2CH_3$,
$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
$-S(O)_2CH_3$,
$-S(O)_2$fenilo,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,

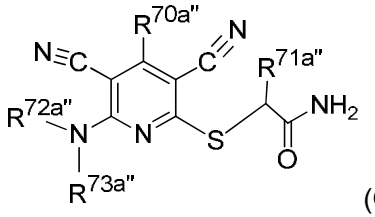
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,
(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{63bbr}$ y $R^{64bbr}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 representado por la siguiente Fórmula (Qb):



(Qb)

en donde:

$R^{70a''}$ se selecciona entre:

etilo,
-$OCH_3$,
-$CH_2CF_3$, y
ciclopropilo;

$R^{71a''}$ se selecciona entre:

fenilo,

fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y cloro,

piridina, y

piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, y $-OCH_3$; y

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno,

alquilo $C_{1-4}$,

alquilo $C_{1-4}$ sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: fenilo, morfolino, triazolilo,

imidazolilo, $-CH_2CH_2$pirrolidinilo, $-OC(O)NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-ONHC(NH_2)NH_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_3$, $-NOCH_3$, $-NHOH$, $-NHCH_2CH_2F$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH(CH_2OH)_2$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHC(O)C(O)NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, oxo, $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHOC(CH_3)_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2$ciclopropilo, $-NHCH_2$ciclopropilo, $-NH$oxetanilo, $-NCH_2CH_2$triazol, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, azepinilo, azetidinilo, metoxi y ciclopropilamino,

donde dicho fenilo, morfolino, triazolilo, imidazolilo, azepinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo, ciclopropilo y pirazolilo están opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: metilo, flúor, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, hidroximetilo, oxo, $-OH$ y $-CH_2NH_2$,

ciclobutilo,

aminociclobutilo,

tetrahidrofurano,

5-oxa-2azaespiro[3,4]octano, y

8-azabiciclo[3,2,1]octano, o

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre:

pirrolidinilo,

pirrolo[3,4-c]pirazolilo,

piperidinilo,

1,4diazepanilo,

piperazinilo,

6,7-dihidro-triazolo[4,5-c]piridinilo,

2,9-diazaespiro[5,5]undecanilo,

2,8-diazaespiro[4,5]decanilo,

octahidro-1H-pirrolo[1,2a][1,4]diazepinilo,

oxa-diazaespiro[4,5]decanilo,

oxazolilo,

morfolinilo,

1-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo,

1,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,7-diazaespiro[3,5]nonanilo,

2,6-diazaespiro[3,4]octanilo,

azetidinilo,

hexahidropirrolo[3,4-b]oxazinilo,

dihidronaftiridinilo,

diazabicicloheptanilo,

1,8-diazaespiro[4,5]decanilo, y

5-oxa-2-azaespiro[3,4]octanilo,

todos los cuales están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

flúor,

cloro,
oxo,
-OH,
-$OP(O)(OH)_2$,
-CN,
-$CH_3$,
-$CH_2OH$,
metoxi,
-$CH_2CH_3$,
-$C(O)CH_3$,
-$C(O)NH_2$,
-$OCH_2CH_2OH$,
-$OCH_2CH_2NH_2$,
-$ONHC(NH)NH_2$,
-$OC(O)NH_2$,
-Ooxetanilo,
-$CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_2OH$,
-$CH_2CH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2OCH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_3$,
-$CH_2CH(OH)CH_2OH$,
-$CH_2C(O)OCH_3$,
-$CH_2C(O)NH_2$,
-$C(O)CH(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2OCH_3$,
-$C(CH_3)_2CH_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OH$,
-$CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,
-$C(O)CH_2OH$,
-$CH_2$isotiazolilo,
-$CH_2$tiazolilo,

-$CH_2$pirazolilo,
-$CH_2$imidazolilo,
-$CH_2$piridinilo,
-$CH_2$oxazolilo,
-$CH_2$pirrolilo,
-$CH_2$isoxazolilo,
-$CH_2$furanilo,
-$CH_2CH_2$morfolinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-$CH_2CH_2$pirrolidinil$CH_3$,
-$CH_2CH_2CH_2$pirrolidinilo,
-C(O)fenilo,
-C(O)C(tetrahidropiranil)$NH_2$,
-$NH_2$,
-$NHCH_3$,
-$N(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH_3$,
-$NHCH_2CHF_2$,
-$NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$NHCH_2CH(CH_3)_2$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OH$,
-$NHCH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)OH$,
-$NHC(O)CH_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$NHCH_2C(O)NH_2$,
-$NHCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)OCH(CH_3)NH_2$,
-$NHC(O)CH(CH_3)_2$,
-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$,
-$NHC(O)CH_2OH$,
-$NHC(O)CH(CH_2OH)NH_2$,
-$NHC(O)$(oxetanil)$NH_2$,
-$NHC(O)OC(CH_3)_3$,

-$NHC(CH_3)_2C(O)OCH_3$,
-NHciclopropilo,
-NHoxetanilo,
-$CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2CH_2CH_2NH_2$,
-$CH_2NHCH_2C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)C(CH_3)_3$,
-$CH_2NHC(O)CH_2NH_2$,
-$CH_2NHC(O)CH_2OH$,
-$CH_2N(CH_3)_2$,
-$CH_2NHCH_3$,
-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
-$S(O)_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$,
-$S(O)_2$fenilo,
-$S(O)_2CH_3$,
benzoílo,
bencilamino,
-propilpirrolidinilo,
-metilciclopropilo,
ciclobutilamino,
ciclobutil-$N(CH_3)$-,
piperidinilo,
imidazolilo,
morfolinilo,
morfolinilmetilo,
metilpiperazinilmetilo,
metilpiperazinilo,
pirrolidinilo,
pirrolidinilmetilo,
(metoxipiridinilmetil)amino,
metilpirrolidinilo,
difluoropirrolidinilo,
dimetilpirrolidinilo,

(metilciclopropilmetil)amino,
hidroximetilpirrolidinilo,
fluoropirrolidinilo,
(fluorofenilmetil)amino,
piperazinilmetilo,
oxazolidinilo,
(metiloxetanilmetil)amino,
(metilciclobutilmetil)amino,
oxoimidazolidinilo, y
2-hidroxietilpiperidinilo;

a condición de que:

$R^{72a''}$ y $R^{73a''}$ no son ambos hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

11. Un compuesto de la reivindicación 7 seleccionado entre:

2-{[3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-[(3,5-diciano-4-etil-6-{metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino}piridin-2-il)sulfanil]-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-etil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-etil-6-[4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[3-(hidroximetil)piperazin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-diciano-4-ciclopropil-6-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(1,7-diazaespiro[3,5]nonan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-morfolinopiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[[6-(azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etil-2-piridil]sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(1'-(2-hidroxietil)-[4,4'-bipiperidin]-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-[(3,5-Diciano-4-etil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[4-(6-{[Carbamoil(fenil)metil]sulfanil}-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetato de metilo;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-{[3,5-Diciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il]sulfanil}-2-fenilacetamida;

2-({3,5-Diciano-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-({3,5-Diciano-4-etil-6-[4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il}amino)-2-fenilacetamida;

2-({6-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il}sulfanil)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2(3H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(ciclopropilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-9-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-3-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-([4,4'-Bipiperidin]-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(3-Aminopropil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Acetilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(dimetilamino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(4-Clorofenil)-2-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-[(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-morfolino-2-piridil)sulfanil]-2-fenil-acetamida;

2-((6-(4-Benzoilpiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((5S,6S)-6-hidroxi-1-(metilsulfonil)-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(3-Aminooxetano-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

2-((6-(4-(4-Aminotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(propilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)amino)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((4-Ciano-3-(1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(1H-Imidazol-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-3-il)amino)acético;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-2-il) metil) piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-3-il)acetamida;

2-((6-(4-((1H-Pirrol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isoxazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((6-(4-((1H-Pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((1H-Imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(isotiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2- (5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(furan-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-morfolinoetil)tio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-(metiltio)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-metilpiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)propanamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)-4-propoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)tio)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il) acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il)tio)-2-(6-fluoropiridin-3-il)acetamida;

3-((6-(2-Amino-2-oxo-1-feniletiltio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)propanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(oxetan-3-iloxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil) amino)-4-metilpiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((6-(4-Aminopiperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-(4-Benzoilfenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-metilpiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,5-difluoropiridin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (isómero 1);

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida (Isómero 2);

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxamida;

Carbamato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,4-dioxooxazolidin-3-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-iltio)-2-(tiofen-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(5-metilpiridin-3-il) acetamida;

2-((6-(4-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

(2S)-2-Amino-3-metilbutanoato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) (metil) amino)etilo;

2,2'-((3,5-Diciano-4-etilpiridin-2,6-diil)bis(sulfanediil))bis(2-fenilacetamida);

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4 –etil piridin-2-il)azetidin-3-il)metilo;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;

N-(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-2-hidroxiacetamida;

2-((3-Ciano-4-etil-5-metil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida-2-d;

2-((6-(4-(4-Bromobenzoil)piperazin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2-((3,5-Dicloro-4-etil-6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-(3-(2-Amino-2-oxoetil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2R)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etoxi-6-metilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4,6-dietilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Pirazol-3-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(((1H-Imidazol-5-il)metil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropil piridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-((2-Aminoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

4-(2-Amino-1-((3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-oxoetil)benzamida;

2-(6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-ciano-4-etil-5-metilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il) carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

2-((6-((3-Aminopropil) (metil) amino)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il) tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino) piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Carbamato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) piperidin-4-il)-3-hidroxipropanamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-iltio)acetamida;

2-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)-2-(3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino-$d_6$)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-A(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (enantiómero individual)

(3*S*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3, 5-diciano-4-etilpiridin-2-il) Dihidrogenofosfato de pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (3*R*)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*S*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-2-oxo-1-feniletil) tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il) pirrolidin-3-ilo;

2-((3,5-Diciano-6-(dimetilamino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-(dimetilfosforil)fenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(3-( dimetilfosforil)fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*R*)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-metoxifenil)acetamida;

(*R*)-2-(4-clorofenil)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)acetamida;

(*R*)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluoro fenil)acetamida;

Dihidrogenofosfato de (*S*)-1-(6-(((*R*)-2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(4-fluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 6-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 3-difluorofenil) acetamida;

2-((3, 5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-2-il) tio)-2-(2, 4-difluorofenil) acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(6-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclobutil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etilamino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(metilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(((1-metilciclopropil)metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((4-fluorobencil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-6-((2-((2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-(azepan-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-(etil(metil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(neopentilamino)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(1-metilciclopropilamino)etil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-metoxietil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-(3,5-diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-((2-((2-fluoroetil)amino)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

ácido 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)acético;

2-((6-((3-aminociclobutil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-(3,5-diciano-4-etil-6-(metil((R)-tetrahidrofurano-3-il)amino)piridin-2-iltio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

rel-2-((6-(trans)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-6-((2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-diciano-6-(4-(ciclopropilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

3,5-diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(S)-2-((6-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida;

((3S,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((6-((2-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4S)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

rel-(cis)-1-(6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(S)-2-((6-((3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

((3R,4R)-1-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

rel-2-((6-cis-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(etil(metil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(metil(neopentil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-metoxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(2-((metilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-((metilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-2-((neopentilamino)metil)morfolino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((S)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((R)-2-((dietilamino)metil)morfolino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida;

2-((6-((S)-2-(Aminometil)morfolino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida;

2-Amino-N-(((3S)-1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-3-il)metil)acetamida;

2-Amino-N-(((2R)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-((neopentilamino)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

2-Amino-N-(((2S)-4-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)acetamida;

N-(((R)-4-(6-(((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)morfolin-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;

(S)-2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-N-metilacetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)acetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2R)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-hidroxipropanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-metilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-(4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

Hidrocloruro de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(2-morfolino-2-oxoetil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(guanidinooxi)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-Amino-N-(2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)-2-metilpropanamida;

2-((6-((2-(2-Aminoetoxi)etil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

4-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)butanamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-aminoetil)acetamida;

2-((6-((2-(Azetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(guanidinooxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-Aminoazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida; (estereoisómero individual)

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-(metilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((6-((S)-3-(Aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(oxetan-3-ilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-(guanidinooxi)etil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-((2-Aminoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((cis)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-(neopentilamino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(2S)-2-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il)propanamida;

2-((6-(4-(2-Aminoetoxi)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-ciclopropil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((2-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-((2-hidroxietil)amino)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-metoxiacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)-N-metilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((R)-2,3-dihidroxipropil)acetamida;

2-((6-(4-((2-Amino-2-oxoetil)amino)piperidin-1-il)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietil)acetamida;

2-((6-((3-Aminopropil)(metil)amino)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)acetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(3-(guanidinooxi)azetidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxipropil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(2,3-dihidroxipropil)-1,4-diazepan-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-hidroxiacetamida;

3-Amino-N-(1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-ciclopropilpiridin-2-il)azetidin-3-il)oxetano-3-carboxamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)acetamida;

N-(2-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)etil)-2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)acetamida;

N1-(2-((6-((2-Amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etil)oxalamida;

2-((6-(3-(Aminometil)-3-fluoroazetidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((R)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-((2,2-difluoroetil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((6-(4-Aminopiperidin-1-il)-3,5-diciano-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-metoxipiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((3,5-Diciano-4-etil-6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

(R)-2-((3,5-diciano-4-etil-6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

(R)-2-((6-((R)-3-(Aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

2-((3,5-Diciano-6-(4-(ciclobutil(metil)amino)piperidin-1-il)-4-etilpiridin-2-il)tio)-2-(4-fluorofenil)acetamida; y

2-((3,5-Diciano-4-etil-6-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre: cáncer, síndromes precancerosos, trastornos de beta hemoglobinopatía, enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el mamífero es un ser humano.

15. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre: cáncer, síndromes precancerosos, trastornos de beta hemoglobinopatía, enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El método de la reivindicación 15, en donde el mamífero es un ser humano.

17. El método según la reivindicación 14, en donde dicho cáncer se selecciona entre: cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma y tiroideo.

18. El método según la reivindicación 16, en donde: dicho cáncer se selecciona entre cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma y tiroideo.

19. Uso de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o el alivio de la gravedad de un cáncer.

20. El método para inhibir la actividad de DNMT1 en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El método de la reivindicación 20, en donde el mamífero es un ser humano.

22. Un método para tratar un cáncer en un mamífero que lo necesite, que comprende: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de

a) un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
b) al menos un agente antineoplásico.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el al menos un agente antineoplásico se seleccionado entre el grupo que consiste en: agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, inhibidores de la señalización del ciclo celular, inhibidores de proteasomas, inhibidores del metabolismo del cáncer, agentes anti-PD-L1, antagonistas de PD-1, inmunomoduladores, compuestos moduladores de STING, inhibidores de CD39, A2a y antagonistas de A2a adenosina, antagonistas de TLR4, anticuerpos contra ICOS y anticuerpos contra OX40.

24. Una combinación farmacéutica que comprende:

a) un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) al menos un agente antineoplásico.

25. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 24 para su uso en el tratamiento del cáncer.

26. El método según la reivindicación 13, en donde dicho cáncer se selecciona entre: cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal, carcinoma lobular, cáncer de colon, cáncer pancreático, insulinomas, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, cáncer de piel, melanoma, melanoma metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma macrocítico, cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, tiroides,

leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia,

linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,

neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), cánceres neuroendocrinos y cáncer testicular.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el mamífero es un ser humano.

28. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (IVbbr), (Vbbr), (VIbbr) o (Qb) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho proceso asociar el compuesto de fórmula (IVbbr), (Vbbr), (VIbbr) o (Qb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. El método según la reivindicación 14, en donde dicho síndrome precanceroso se selecciona entre: neoplasia intraepitelial cervical, gammapatía monoclonal de significado desconocido (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones de cuello de útero, nevi cutáneos (premelanoma), neoplasia intraepitelial (intraductal) prostática (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos del colon y hepatitis o cirrosis severa.

30. Una combinación farmacéutica que comprende:

a) un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) al menos un agente útil para tratar beta hemoglobinopatías.

31. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

32. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes.

33. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de la beta talasemia.

34. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo; y

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. Un profármaco de un compuesto de la reivindicación 11 seleccionado entre:

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)(metil)amino)etilo;

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;

2-Amino-3-metilbutanoato de (2S)-2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo;

Dihidrogenofosfato de 2-((1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)etilo; y

Dihidrogenofosfato de 1-(6-((2-amino-2-oxo-1-feniletil)tio)-3,5-diciano-4-etilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

36. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: 2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

37. El compuesto de la reivindicación 7, que es: 2-((3,5-Diciano-4-(furan-2-il)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)tio)-2-fenilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos.

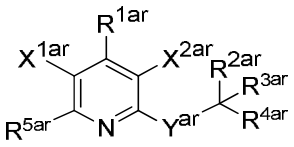
38. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre: nefropatía diabética, diabetes, lesión de podocitos, ateroesclerosis, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia, cirrosis hepática, artritis reumatoide y enfermedad de Alzheimer, en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el mamífero es un ser humano.

40. Una composición farmacéutica que comprende de 0,5 a 1.000 mg de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 6 y de 0,5 a 1.000 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

## RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La invención se refiere a derivados de piridina sustituidos. Específicamente, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (Iar):

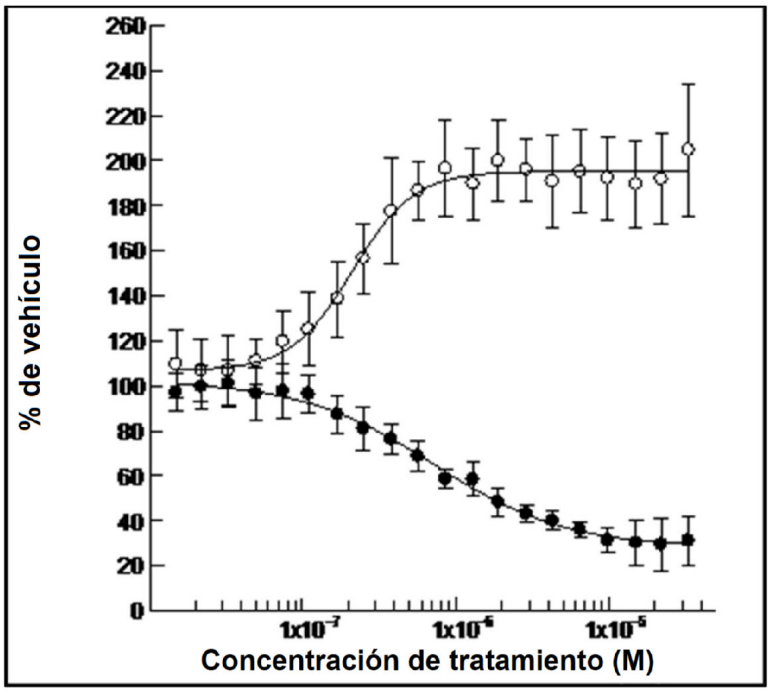



(Iar)

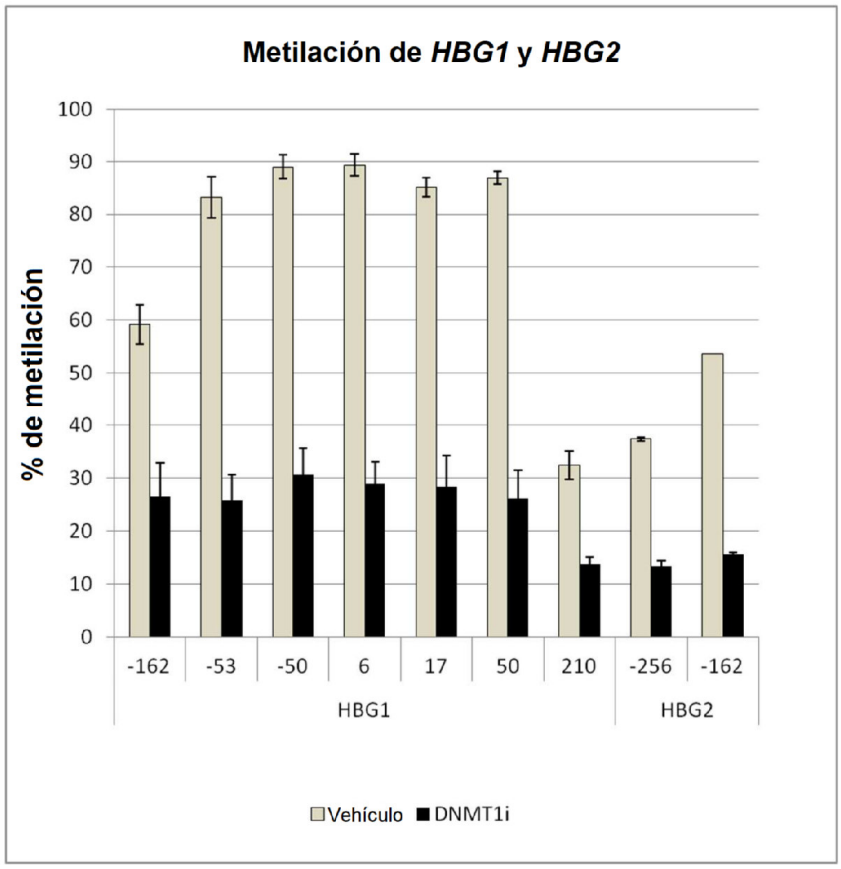
en donde $Y^{ar}$, $X^{1ar}$, $X^{2ar}$, $R^{1ar}$, $R^{2ar}$, $R^{3ar}$, $R^{4ar}$ y $R^{5ar}$ son como se definen en la presente memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de DNMT1 y pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, síndromes precancerosos, trastornos de beta hemoglobinopatía, enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes y beta talasemia, y enfermedades asociadas con la inhibición de DNMT1. Por consiguiente, la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención se refiere además a métodos para inhibir la actividad de DNMT1 y al tratamiento de trastornos asociados con la misma, usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

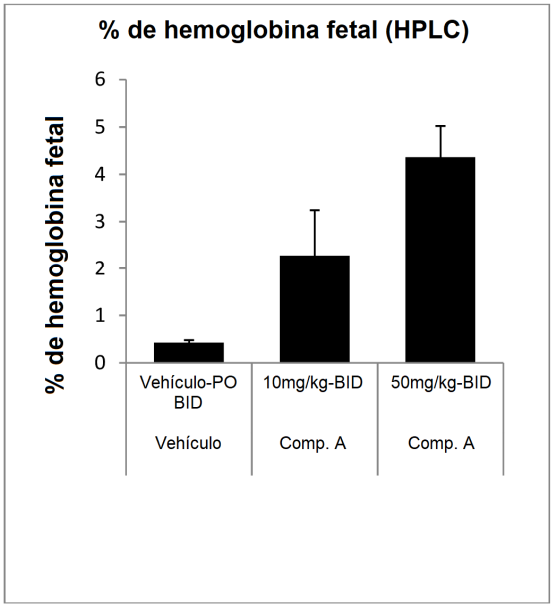
**Figura 1A**


260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
% de vehículo
1x10⁻⁷
1x10⁻⁶
1x10⁻⁵
Concentración de tratamiento (M)

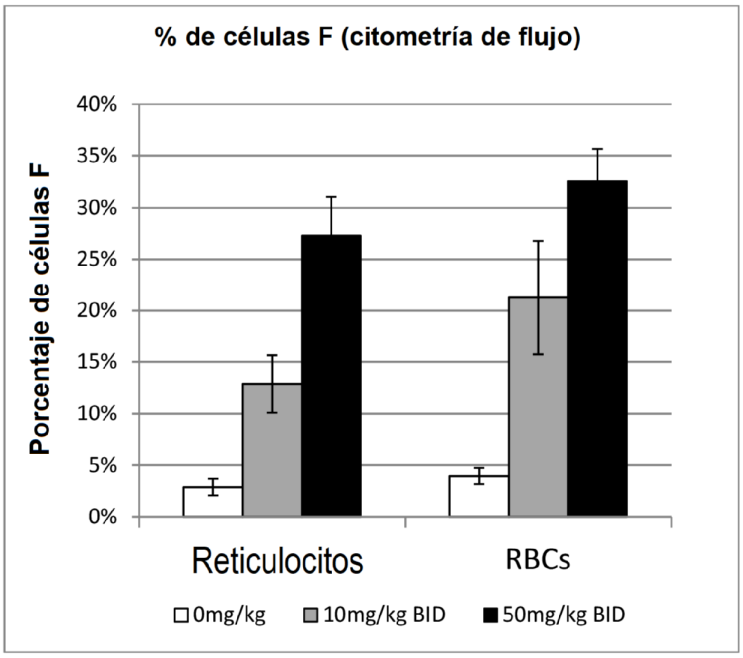
## Figura 1B


Metilación de *HBG1* y *HBG2*
% de metilación
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-162
-53
-50
6
17
50
210
-256
-162
HBG1
HBG2
Vehículo
DNMT1i

## Figura 2A


% de hemoglobina fetal (HPLC)
% de hemoglobina fetal
6
5
4
3
2
1
0
Vehículo-PO BID
10mg/kg-BID
50mg/kg-BID
Vehículo
Comp. A
Comp. A

## Figura 2B


% de células F (citometría de flujo)
Porcentaje de células F
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
Reticulocitos
RBCs
0mg/kg
10mg/kg BID
50mg/kg BID

# PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
*(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 below

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/IB2017/053511 | 13.06.2017 | 13.06.2016 |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D213/73 C07D213/74 A61K31/4412 A61P37/00

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

| Name and mailing address of the ISA: | Date of completion of this opinion | Authorized Officer |
|---|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | see form PCT/ISA/210 | Bakboord, Joan<br>Telephone No. +49 89 2399-0 |

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2017/053511

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ 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)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes: | Claims | 1-40 |
| | No: | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | |
| | No: | Claims | 1-40 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-40 |
| | No: | Claims | |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**see separate sheet**

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1 The present application relates to substituted pyridine derivatives which are inhibitors of DNMT1. They are amongst others useful in the treatment of cancer, beta hemoglobinopathy disorders and sickle cell disease.

2 Claims 1-6, 13-18, 20-23, 26, 27, 29, 34, 36, 38 and 39 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Reference is made to the following document:

D1 KR 2011 0027314 A

4 Novelty

Document D1 discloses 3,5-dicyano pyridine derivatives differing from the compounds of formula Ibr in that the amino group of the amide group is substituted with 4-chlorophenyl. The compound is useful in the treatment of cancer.

A method of treating a disease selected from the diseases listed in claim 1 comprising administering a compound of formula Ibr is not disclosed in the cited prior art. Claims 1-6, 34 and 36 therefore fulfil the requirements of Art 33(2) PCT.

A compound of formula IVbbr is disclosed in none of the cited documents. Claims 7-11 and 37 therefore fulfil the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 12 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 7-11 and is novel by consequence.

Claims 13-18, 26, 27, 29 describe a method of treatment comprising administering a compound of any of claims 7-11 and are novel by consequence.

Claim 19 describes the use of a compound of any of claims 7-11 and is novel by consequence.

Claims 20-23 describe a method of inhibiting comprising administering a compound of any of claims 7-11 and are novel by consequence.

Claims 24 and 25 describe a pharmaceutical combination comprising a compound of any of claims 7-11 and are novel by consequence.

Claim 28 describes a process for preparing a pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 7-11 and is novel by consequence.

Claims 30-33 describe a pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 7-11 and are novel by consequence.

A prodrug of a compound of claim 11 as described in claim 37 is disclosed in none of the documents. Claim 35 therefore fulfils the requirements of Art 33(2) PCT.

Claims 38 and 39 describe a method of treating a disease comprising administering a compound of any of claims 7-11 and are novel by consequence.

A pharmaceutical composition comprising from 0.5 to 1.000 mg of a compound of any of claims 1, 2 and 6 is not disclosed in the cited prior art. Claim 40 therefore fulfils the requirements of Art 33(2) PCT.

5 Inventive step

5.1 Starting from document D1 the problem to be solved by the present application may be regarded to be the provision of further compounds for the treatment of cancer. The solution of the applicant resides in the compounds of formula Ibr and more specifically in the compounds of formula Qb which differ from the compounds document D1 in that the amino group of the amide group is unsubstituted. The applicant shows on pages 1168-1191 that certain compounds of the present application are inhibitors of DNMT1 and can as such be used for the treatment of cancer. As the structural changes have not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded to involve an inventive step. See however point 5.2.

5.2 The scope of the claims is too broad. Pharmaceutical data have been given only for compounds falling under the scope of formula Qb. All the other variations seem to embrace possibilities not yet explored by the applicant and might comprise subject matter which does not solve the relevant technical problem.

Inventive step can therefore at present not be acknowledged (Art 33(3) PCT).

**Re Item VIII**

**Certain observations on the international application**

6 Art 6 PCT

6.1 Numerous examples do not seem to fall under the scope of the claims. See examples 66, 68-105, 156, 264, 267, 272, 273, 278, 279, 282, 458, 461, 471, 480, 481, 482, 484, 499, 500, 569-574, 579, 582, 584, 585, 587, 590, 591, 595-597, 600-602, 692 etc. This discrepancy between the description and the claims leads to an unclear scope of the claims.

6.2 Claims 1, 2, 6-11, 36 and 37 encompass a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (compound being a "prodrug"). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives, without proven general knowledge, to show which derivatives are suitable "prodrugs" in the particular case of the current problem and thus could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants.

The description does not provide support and disclosure within the meaning of Art 6 PCT and, in addition, does not appear to be sufficiently disclosed under Art 5 PCT for any of such compounds having the desired function and there is no general common knowledge of this kind available to the skilled person. In such a situation, the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims. Claims 1, 2, 6-11, 36 and 37 therefore do not fulfil the requirements of Art 6 PCT.

# 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. |
|---|---|---|
| P90007PA | | |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority Date *(day/month/year)* |
| PCT/IB2017/053511 | 13 June 2017 (13-06-2017) | 13 June 2016 (13-06-2016) |
| Applicant | | |
| GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY | | |

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 3 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,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   SUBSTITUTED PYRIDINES AS INHIBITORS OF DNMT1

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. [X] none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/053511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/73 C07D213/74 A61K31/4412 A61P37/00
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

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | KR 2011 0027314 A (SNU R&DB FOUNDATION [KR]) 16 March 2011 (2011-03-16) page 1 ----- | 1-40 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 |
|---|---|
| 31 August 2017 | 11/09/2017 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Bakboord, Joan |

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/053511

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| KR 20110027314 A | 16-03-2011 | NONE | |