

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS DE USO

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente solicitud se refiere a compuestos heterocíclicos que son útiles para tratar trastornos proliferativos, tales como el cáncer.

ANTECEDENTES

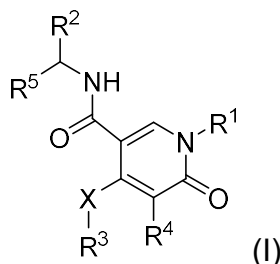
[0002] El cáncer se caracteriza por un crecimiento y una proliferación celular aberrantes. Las proteínas Ras son componentes críticos de las redes de señalización responsables del control de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Véase, por ejemplo, Fernandes-Medarde y Santos, Genes Cancer, vol. 2, n.º 3, p. 344-358 (2011). Ras es una GTPasa que actúa como interruptor molecular entre un estado activo unido a GTP y un estado inactivo unido a GDP. Ras unida a GTP puede activar varias vías de señalización que intervienen en la progresión, la supervivencia y la apoptosis del ciclo celular.

[0003] Los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), como SOS1, son necesarios para activar la Ras al facilitar el intercambio de GDP (Ras inactiva) por GTP (Ras activa). La propia SOS1 es activada por Ras a través de una interacción alostérica, que activa fuertemente la función GEF de SOS1, creando así un bucle de retroalimentación positiva entre SOS1 y Ras. Véase, por ejemplo, Bandaru, et al., Cold Spring Harb. Perspect Med., vol. 9, n.º 2, a031534 (2019). Las mutaciones en Ras se dan en muchos cánceres humanos, pero actualmente no se ha aprobado ningún fármaco dirigido a las proteínas Ras. Véase Hillig, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., vol. 117, n.º 7, p. 2551-2560 (2019). Por lo tanto, sigue siendo necesario desarrollar agentes terapéuticos novedosos para interrumpir la señalización de Ras.

COMPENDIO

[0004] Ahora se ha descubierto que ciertos compuestos heterocíclicos son inhibidores de la actividad de SOS1, y son útiles para tratar diversas enfermedades y trastornos, como los cánceres.

[0005] En consecuencia, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X son como se definen en la presente.

[0006] También se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0007] También se proporciona en la presente un método de inhibición de la proliferación de células de mamífero, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0008] También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0009] También se proporciona en la presente un método para tratar un cáncer asociado a SOS1 en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0010] También se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto al que se ha identificado o diagnosticado una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0011] También se proporciona en la presente un método de tratamiento de un cáncer asociado a la vía de Ras en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto al que se ha identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a la vía de Ras una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0012] También se proporciona en la presente un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a Ras en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto al que se ha identificado o diagnosticado una enfermedad o trastorno asociado a Ras una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0013] También se proporciona en la presente un método para tratar un cáncer asociado a Ras en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto al que se ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a Ras una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0014] También se proporciona en la presente un método de tratamiento de un cáncer asociado a SOS1 en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto al que se ha identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a SOS1 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0015] También se proporciona en la presente un método para el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende:

(a) determinar que el cáncer está asociado con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos; y

(b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0016] También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0017] También se proporciona en la presente un método para el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende:

(a) determinar que el cáncer está asociado con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos; y

(b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0018] También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión o la actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0019] También se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0020] También se proporciona en la presente un método para el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende:

(a) determinar que el cáncer está asociado con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos; y

(b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0021] También se proporciona en la presente un método para inhibir la proliferación de células de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0022] También se proporciona en la presente un método para inhibir la actividad de la vía de Ras en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0023] También se proporciona en la presente un método para inhibir la actividad de SOS1 en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0024] También se proporciona en la presente un método para inhibir la actividad de Ras en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0025] También se proporciona en la presente un método para inhibir una interacción proteína-proteína de SOS1-Ras en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0026] También se proporciona en la presente un método para inhibir la metástasis en un sujeto que tiene un cáncer particular que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0027] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.

[0028] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras.

[0029] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a la vía de Ras.

[0030] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer y/o la inhibición de la metástasis asociada con un cáncer particular.

[0031] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la inhibición de una interacción proteína-proteína de SOS1-Ras en una célula de mamífero.

[0032] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, definido en la presente, en la fabricación de un medicamento para la inhibición de una interacción proteína-proteína de SOS1-Ras en una célula de mamífero.

[0033] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en

la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras.

[0034] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer asociado a la vía de Ras.

[0035] También se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0036] También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, obtenido mediante un proceso de preparación del compuesto como se define en la presente.

[0037] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de las siguientes figuras y descripción detallada, y a partir de las reivindicaciones.

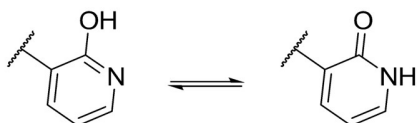
DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0038] Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente tienen el mismo significado que comprende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Se describen en la presente métodos y materiales para su uso en la presente invención; también pueden utilizarse otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias que se mencionan en la presente, se incorporan en su totalidad mediante referencia. En caso de discrepancias, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones.

Definiciones

[0039] El término “compuesto”, como se utiliza en la presente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y variantes enriquecidas isotópicamente de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos identificados en la presente mediante su nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyan otras formas tautoméricas, a menos que se especifique lo contrario.

[0040] El término “tautómero”, como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido, y debe entenderse que los compuestos proporcionados en la presente pueden representarse como diferentes tautómeros, y cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas pretenden estar dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero. Un ejemplo de formas tautoméricas incluye el siguiente ejemplo:



[0041] Se apreciará que ciertos compuestos proporcionados en la presente pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros, como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

[0042] El término “halo” se refiere a uno de los halógenos, grupo 17 de la tabla periódica. En particular, el término se refiere al flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, el término se refiere al flúor o al cloro.

[0043] El término “alquilo C₁-C₆” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

[0044] El término “alquileo C₁-C₆” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente (alquilo), recta o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, formado únicamente por carbono e hidrógeno, respectivamente, que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los alquileos pueden tener de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileo está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileo al resto de la molécula pueden ser a través de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

[0045] El término “haloalquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente, sustituido con al menos un átomo de halógeno elegido independientemente en cada aparición, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo o átomos de halógeno pueden estar presentes en cualquier posición del grupo alquilo. Por ejemplo, haloalquilo C₁-C₆ puede referirse a clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-cloroetilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, difluoroetilo, por ejemplo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo, trifluoropropilo.

[0046] Como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros en donde al menos un anillo del sistema es aromático; y en donde uno o más átomos de carbono de al menos un anillo del sistema están sustituidos por un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furanilo, furazanilo, tiofuranilo, benzotiofenilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, pirazolilo, benzopirazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, triazinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5]piridinilo.

[0047] Como se utiliza en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a un grupo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de carbono que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, como los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ y los grupos cicloalquilo C₃-C₆. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos

fusionados, espiro y puenteados. Algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen fenilo, 2,3-dihidro-1H-indeno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[3.3]heptanilo, y biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo y espiro[2.5]octilo.

[0048] El término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos de hidrocarburos saturados o parcialmente insaturados, que tienen de 3 a 10 átomos de anillo, que no es aromático, con al menos un heteroátomo dentro del anillo seleccionado entre N, O y S. Los grupos heterociclilos bicíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados, espiro y puenteados. El grupo heterociclilo puede denominarse, por ejemplo, “grupo heterociclilo de 5 a 10 miembros”, que es un sistema de anillos que contiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos, siendo al menos uno de ellos un heteroátomo. Los grupos heterociclilo pueden, por ejemplo, tener 1, 2, 3 o más heteroátomos. En algunas modalidades, un grupo heterociclilo tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente. Un heterociclo puede contener adicionalmente uno o más grupos funcionales de carbonilo o tiocarbonilo, de forma tal que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio, tal como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. El grupo heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o a través de un heteroátomo como el nitrógeno. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo ejemplares incluyen, entre otros, azepanilo, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolanilo, maleimidilo, succinimidilo, dioxopiperazinilo, hidantoinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, N-óxido de piperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, 4H-piranilo, azetidino, oxetanilo, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 4-azaspiro[2.5]octanilo, 6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.1.1]hexanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrolilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo y hexahidro-1H-pirrolizinilo.

[0049] Como se utiliza en la presente, cuando un anillo se describe como “parcialmente insaturado”, significa que dicho anillo tiene uno o más grados adicionales de insaturación (además del grado de insaturación atribuido al propio anillo; por ejemplo, uno o más enlaces dobles o triples entre los átomos constituyentes del anillo), siempre que el anillo no sea aromático. Algunos ejemplos de estos anillos son: ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirrol, dihidrofurano, dihidrotiofeno y similares.

[0050] Los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables de estos. Además, los compuestos de Fórmula (I) también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula (I) y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula (I).

[0051] Se apreciará además que los compuestos de Fórmula (I) o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos, y en consecuencia que cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) y las sales de estos pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

[0052] En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-313 y los estereoisómeros y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, los compuestos de los Ejemplos 1-313 están en forma de base libre. En algunas modalidades, los compuestos de los Ejemplos 1-313 están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

[0053] El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca una irritación importante en un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descrito en la presente, con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido descrito en la presente con una base para formar una sal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas como dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares, o mediante otros métodos previamente determinados. Las sales farmacológicamente aceptables no están específicamente limitadas, siempre que se puedan utilizar en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en la presente con una base incluyen las siguientes: sales de estos con sales inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de estos con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de estos con aminoácidos básicos, tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácidos, por ejemplo, sales de adición con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico: ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

[0054] Los compuestos proporcionados en la presente también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producidas sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, en los casos en que se menciona

hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H o mezclas de estos; en los casos en que se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C o mezclas de estos; en los casos en que se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N o mezclas de estos; en los casos en que se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O o mezclas de estos, y en los casos en que se menciona flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F , ^{19}F o mezclas de estos, a menos que se indique expresamente lo contrario. Por ejemplo, en los grupos deuterioalquilo y deuterioalcoxi, en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen específicamente por deuterio (^2H). Como algunos de los isótopos mencionados son radiactivos, los compuestos proporcionados en la presente comprenden también compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de estos, incluidos los compuestos radiactivos, en donde uno o más átomos no radiactivos han sido sustituidos por uno de sus isótopos radiactivos enriquecidos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de imagenología *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, ya sean radiactivas o no, se incluyen en el alcance de la presente invención.

[0055] La capacidad de los compuestos de ensayo para actuar como inhibidores de la interacción SOS1-Ras (por ejemplo, KRas (por ejemplo, KRas G12C)) puede demostrarse mediante los ensayos biológicos descritos en la presente. Los valores de IC_{50} para inhibir la interacción SOS1-Ras se muestran en la Tabla A. Los valores de K_D de *hSOS1* en un ensayo de unión a SOS1 por resonancia de plasmones superficiales (SPR) se muestran en la Tabla B.

[0056] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente presentan penetrancia en el cerebro y/o en el sistema nervioso central (SNC). Tales compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir la actividad de SOS1 en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en una cantidad eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un sujeto con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a la vía de Ras (por ejemplo, un cáncer asociado a SOS1, un cáncer asociado a Ras (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas, un cáncer asociado a HRas y/o un cáncer asociado a NRas), un cáncer asociado a EGFR, un cáncer asociado a ErbB2, un cáncer asociado a ErbB3, un cáncer asociado a ErbB4, un cáncer asociado a NF1, un cáncer asociado a PDGFR-A, un cáncer asociado a PDGFR-B, un cáncer asociado a FGFR1, un cáncer asociado a FGFR2, un cáncer asociado a FGFR3, un cáncer asociado a IGF1 R un cáncer asociado a INSR, un cáncer asociado a ALK, un cáncer asociado a ROS, un cáncer asociado a TrkA, un cáncer asociado a TrkB, un cáncer asociado a TrkC, un cáncer asociado a RET, un cáncer asociado a c-MET, un cáncer asociado a VEGFR1, un cáncer asociado a VEGFR2, un cáncer asociado a VEGFR3, un cáncer asociado a AXL, un cáncer asociado a SHP2, un cáncer asociado a RAF (por ejemplo, un cáncer asociado a BRAF), un cáncer asociado a PI3K, un cáncer asociado a AKT, un cáncer asociado a mTOR, un cáncer asociado a MEK, un cáncer asociado a ERK, o una combinación de estos) como un cáncer cerebral o del SNC

asociado a la vía de Ras) puede incluir la administración (por ejemplo, administración oral) del compuesto al sujeto. En algunas de estas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar un tumor cerebral primario o un tumor cerebral metastásico. Por ejemplo, un tumor cerebral primario asociado a la vía de Ras o un tumor cerebral metastásico.

[0057] Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son útiles para tratar enfermedades y trastornos que pueden tratarse con un inhibidor de SOS1, como una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a SOS1, una enfermedad o trastorno asociado a Ras (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a KRas, una enfermedad o trastorno asociado a HRas, y/o una enfermedad o trastorno asociado a NRas), una enfermedad o trastorno asociado a EGFR, una enfermedad o trastorno asociado a ErbB2, una enfermedad o trastorno asociado a ErbB3, una enfermedad o trastorno asociado a ErbB4, una enfermedad o trastorno asociado a NF1, una enfermedad o trastorno asociado a PDGFR-A, una enfermedad o trastorno asociado a PDGFR-B, una enfermedad o trastorno asociado a FGFR1, una enfermedad o trastorno asociado a FGFR2, una enfermedad o trastorno asociado a FGFR3, una enfermedad o trastorno asociado a IGF1 R, una enfermedad o trastorno asociado a INSR, una enfermedad o trastorno asociado a ALK, una enfermedad o trastorno asociado a ROS, una enfermedad o trastorno asociado a TrkA, una enfermedad o trastorno asociado a TrkB, una enfermedad o trastorno asociado a TrkC, una enfermedad o trastorno asociado a RET, una enfermedad o trastorno asociado a c-MET, una enfermedad o trastorno asociado a VEGFR1, una enfermedad o trastorno asociado a VEGFR2, una enfermedad o trastorno asociado a VEGFR3, una enfermedad o trastorno asociado a AXL, una enfermedad o trastorno asociado a SHP2, una enfermedad o trastorno asociado a RAF (por ejemplo, una enfermedad o trastorno asociado a BRAF), una enfermedad o trastorno asociado a PI3K, una enfermedad o trastorno asociado a AKT, una enfermedad o trastorno asociado a mTOR, una enfermedad o trastorno asociado a MEK, una enfermedad o trastorno asociado a ERK, o una combinación de estas), incluidos los cánceres hematológicos, tumores sólidos, neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan (NS), síndrome de LEOPARD, síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Costello (CS), síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC), síndrome de Legius y fibromatosis gingival hereditaria.

[0058] Los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos son útiles para tratar enfermedades y trastornos que pueden tratarse con un inhibidor de SOS1, como un cáncer asociado a la vía de Ras, incluidos los cánceres hematológicos y tumores sólidos.

[0059] Como se utilizan en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o la paliación del estado de la enfermedad (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. “Tratamiento”

también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

[0060] Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

[0061] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen de la vía de Ras (por ejemplo, SOS1, Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF (por ejemplo, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, o una combinación de estos), una proteína de la vía de Ras (por ejemplo, SOS1, Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF (por ejemplo, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, o una combinación de estos), o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a la vía de Ras) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que, basándose en un examen histológico, se determina que está asociado con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a la vía de Ras).

[0062] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o

expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a Ras) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión o actividad, o un nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que, basándose en un examen histológico, se determina que está asociado con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a Ras).

[0063] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a KRas) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, se

ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que, basándose en un examen histológico, se determina que está asociado con una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a KRas).

[0064] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a HRas) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que, basándose en un examen histológico, se determina que está asociado con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a HRas).

[0065] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a NRas) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se

sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a NRas. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que, basándose en un examen histológico, se determina que está asociado con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a NRas).

[0066] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a SOS1) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer que, basándose en un examen histológico, se determina que está asociado con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a SOS1).

[0067] El término “sujeto pediátrico”, como se utiliza en la presente, hace referencia a un sujeto menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término “pediátrico” puede dividirse a su vez en varias subpoblaciones, entre las que se incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); bebés (1 mes hasta dos años de edad); niños (dos años de edad hasta 12 años de edad); y adolescentes (de 12 años a 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15.^a ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2.^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas

modalidades, un sujeto es pediátrico desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días hasta menos de dos años, desde los dos años hasta menos de 12 años, o desde los 12 años hasta los 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños).

[0068] En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son útiles para prevenir enfermedades y trastornos tal como se definen en la presente (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y cáncer). El término “prevenir”, como se utiliza en la presente, se refiere a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección descrita en la presente, o de un síntoma de esta.

[0069] En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son útiles para prevenir enfermedades y trastornos como se definen en la presente (por ejemplo, enfermedades o trastornos asociados a la vía de Ras (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y cáncer) como se describen en la presente. El término “prevenir”, como se utiliza en la presente, se refiere a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección descrita en la presente, o de un síntoma de esta.

[0070] El crecimiento y la proliferación celular anómalos son un rasgo distintivo del cáncer. Una de estas vías por las que puede producirse este crecimiento celular aberrante es la señalización de la proteína de la familia Ras. Las proteínas Ras humanas (por ejemplo, KRas (homólogo de oncogén viral del sarcoma 2 de rata de Kirsten V-Ki-Ras2), HRas (homólogo de oncogén viral del sarcoma de rata de Harvey V-Ha-Ras) y/o NRas (homólogo del oncogén viral RAS de neuroblastoma (V-Ras); a veces también denominados KRAS, HRAS y NRAS, o K-Ras H-Ras y N-Ras, respectivamente) son proteínas de unión a guanosina trifosfato (GTP)/guanosa difosfato (GDP) de membrana que están implicadas en muchas cascadas de señalización oncogénica. Cada una de estas proteínas tiene un tamaño aproximado de 21 kD. KRas tiene dos isoformas comunes conocidas como KRas4A y KRas4B.

[0071] Las proteínas Ras maduras suelen asociarse a la membrana celular mediante modificaciones postraduccionales, como la prenilación (por ejemplo, la farnesilación de una “caja CAAX”, donde C representa cisteína, A representa un aminoácido alifático y X es metionina, serina, leucina o glutamina). En estado inactivo, las proteínas Ras están unidas a GDP. Véase, por ejemplo, Adjei, *J. Nat'l. Cancer Inst.* 93.14 (2001): 1062-1074.

[0072] La activación de las proteínas Ras puede iniciarse a través de múltiples tipos de receptores de superficie celular, incluidos los receptores tirosina quinasas (TKI) (por ejemplo, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), receptores de células T, receptores de células B, receptor del factor estimulante de colonias de monocitos, receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y proteínas de la familia de las integrinas. La activación de uno de estos tipos de receptores de la superficie celular generalmente conduce, directa o indirectamente, a la activación de uno o más factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), que promueven que las proteínas Ras liberen GDP, permitiendo la unión de GTP. Algunos ejemplos no

limitantes de GEF incluyen las proteínas SOS (homólogo de Son of Sevenless) y RASGRF1 (factor 1 de liberación de nucleótidos de guanina específica de la proteína RAS; también denominado Cdc25). Por ejemplo, tras la activación, dimerización y autofosforilación del EGFR, el receptor puede unirse al dominio SH2 de la proteína adaptadora proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2), que a su vez puede unirse a una proteína SOS (por ejemplo, SOS1 o SOS2, a veces también denominadas SOS-1 y SOS-2, respectivamente), colocalizando así la proteína SOS con la proteína de la familia Ras en la membrana celular. Véase, por ejemplo, Xuehua et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* Nov. 2017, 114 (47) E10092-E10101; Vetter y Wittinghofer, *Science* 294.5545 (2001): 1299-1304; Downward, *Nat. Rev. Cancer* 3.1 (2003): 11-22; Pierre y Coumoul, *Biochem. Pharmacol.* 82.9 (2011): 1049-1056. Kortum, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 108.30 (2011): 12407-12412; publicaciones de solicitudes estadounidenses n.º 2019/0358230 y 2019/0194192; y publicaciones PCT n.º WO 2018/172250 y WO 2019/201848.

[0073] Una vez activadas mediante la unión de GTP, las proteínas Ras pueden unirse y activar una serie de efectores posteriores, como las proteínas de la familia RAF, las fosfatidil inositol 3 quinasas (PI3K) y las proteínas de la familia RAL. Véase, por ejemplo, Gurung y Bhattacharjee. *Oncology & Hematology Review*, 2015;11(2):147–52 (2015). Por ejemplo, la señalización a través de la vía de Ras-RAF-MAPK se ha visto implicada en muchos tipos de cáncer, incluidos, entre otros, el cáncer de páncreas, el cáncer de tiroides (por ejemplo, el cáncer papilar de tiroides), el cáncer de colon, el cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), melanoma, cáncer del tracto biliar, cáncer del intestino delgado, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cánceres de tejidos blandos, cáncer peritoneal, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer del tracto urinario, cáncer de mama y combinaciones de estos. Véase, por ejemplo, Kinsey, et al. *Nat. Medicine* 25.4 (2019): 620-627; Roberts y Der. *Oncogene* 26.22 (2007): 3291-3310; Santarpia, et al. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16.1 (2012): 103-119. Por ejemplo, se ha demostrado que la señalización a través de la vía de Ras-PI3K/AKT/diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) desempeña un papel en muchos tipos de cáncer, incluidos, entre otros, el melanoma, el cáncer de ovario, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de endometrio, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de tiroides, linfoma, cáncer de intestino, cáncer gástrico y combinaciones de estos. Véase, por ejemplo, Chappell, et al. *Oncotarget* 2.3 (2011): 135; Vara, et al. *Cancer Treatment Reviews* 30.2 (2004): 193-204; Hennessy, et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 4.12 (2005): 988-1004; Osaki, et al. *Apoptosis* 9.6 (2004): 667-676; Luo, et al. *Cancer Cell* 4.4 (2003): 257-262.

[0074] Aunque las proteínas Ras tienen actividad GTPasa intrínseca, esto no suele ser fisiológicamente relevante. En su lugar, la hidrólisis de la GTP unida se ve potenciada (por ejemplo, hasta en unos 5 órdenes de magnitud) por la unión de una proteína activadora de GTPasas (GAP), como la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o la p120^{GAP}. Véase, por ejemplo, Adjei, *Journal of the National Cancer Institute* 93.14

(2001): 1062-1074; Downward, *Nature Reviews Cancer* 3.1 (2003): 11-22; Scheffzek, et al. *Science* 277.5324 (1997): 333-339.

[0075] Se estima que las mutaciones activadoras (especialmente, por ejemplo, en los residuos G12, G13 y/o Q61) en las proteínas de la familia Ras están presentes hasta en un 30 % de todos los cánceres humanos. Comúnmente, las mutaciones activadoras en las proteínas de la familia Ras hacen que la proteína Ras sea insensible a la actividad de las GAP. Véase, por ejemplo, Santarpia, et al. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16.1 (2012): 103-119. En las Tablas 1 (mutaciones KRas), 2 (mutaciones HRas) y 3 (mutaciones NRas) se presentan ejemplos no limitantes de mutaciones Ras.

[0076] El término “enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras”, como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con o que tienen una desregulación de un gen en una vía de Ras, una proteína en una vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen en una vía de Ras, una proteína en una vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, como se describe en la presente). Algunos ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos asociados a la vía de Ras incluyen, por ejemplo, neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan (NS), síndrome de LEOPARD, síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Costello (CS), síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC), síndrome de Legius, fibromatosis gingival hereditaria y cánceres.

[0077] En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras es un cáncer asociado a la vía de Ras. El término “cáncer asociado a la vía de Ras”, como se utiliza en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una desregulación de un gen en una vía de Ras, una proteína en una vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen en una vía de Ras, una proteína en una vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, como se describe en la presente). En la presente se describen ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, un cáncer asociado a la vía de Ras puede ser un cáncer asociado a KRas, un cáncer asociado a HRas, un cáncer asociado a NRas, un cáncer asociado a SOS1, un cáncer asociado a EGFR, un cáncer asociado a ErbB2, un cáncer asociado a ErbB3, un cáncer asociado a ErbB4, un cáncer asociado a NF1, un cáncer asociado a PDGFR-A, un cáncer asociado a PDGFR-B, un cáncer asociado a FGFR1, un cáncer asociado a FGFR2, un cáncer asociado a FGFR3, un cáncer asociado a IGF1 R, un cáncer asociado a INSR, un cáncer asociado a ALK, un cáncer asociado a ROS, un cáncer asociado a TrkA, un cáncer asociado a TrkB, un cáncer asociado a TrkC, un cáncer asociado a RET, un cáncer asociado a c-MET, un cáncer asociado a VEGFR1, un cáncer asociado a VEGFR2, un cáncer asociado a VEGFR3, un cáncer asociado a AXL, un cáncer asociado a SHP2, un cáncer asociado a RAF (por ejemplo, un cáncer asociado a BRAF), un cáncer asociado a PI3K, un cáncer asociado a AKT, un cáncer asociado a mTOR, un cáncer asociado a MEK, un cáncer asociado a ERK o una combinación de estos.

[0078] El término “cáncer asociado a Ras”, como se utiliza en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, como se describe en la presente). En la presente se describen ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a Ras. En algunas modalidades, un cáncer asociado a Ras puede ser un cáncer asociado a KRas, un cáncer asociado a HRas, un cáncer asociado a NRas o una combinación de estos.

[0079] La frase “desregulación de un gen Ras, una proteína Ras o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos” se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación del gen Ras (por ejemplo, KRas, NRas o HRas) que da lugar a la expresión de una proteína de fusión, una mutación en un gen Ras que da lugar a la expresión de una proteína Ras que incluye una delección de al menos un aminoácido en comparación con una proteína Ras de tipo salvaje, una mutación en un gen Ras que da lugar a la expresión de una proteína Ras con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína Ras de tipo salvaje, una mutación en un gen Ras que da lugar a la expresión de una proteína Ras con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína Ras de tipo salvaje, una duplicación genética que da lugar a un aumento del nivel de proteína Ras en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da lugar a un aumento del nivel de proteína Ras en una célula), una versión empalmada alternativa de un ARNm de Ras (por ejemplo, que da lugar a una proteína Ras que tiene una delección de al menos un aminoácido en la proteína Ras en comparación con la proteína Ras de tipo salvaje o que da lugar a una proteína Ras que tiene una inserción de al menos un aminoácido en la proteína Ras en comparación con la proteína Ras de tipo salvaje), o un aumento de la expresión (por ejemplo, aumento de los niveles) de una proteína Ras de tipo salvaje en una célula de mamífero debido a una señalización celular aberrante y/o a una señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, puede ser una mutación en un gen Ras que codifica una proteína Ras que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen Ras que no incluye la mutación. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos puede seleccionarse del grupo que consiste en una mutación G12, una mutación G13, una mutación Q61, y una combinación de estas.

[0080] La Tabla 1 enumera algunas mutaciones KRas de ejemplo no limitantes. La Tabla 1A enumera una fusión KRas de ejemplo y no limitante. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos puede seleccionarse del grupo que consiste en una mutación G12 (por ejemplo, G12I, G12A, G12C, G12D, G12E, G12F, G12L, G12N, G12R, G12S, G12T, G12V, G12W, o G12Y), una mutación G13 (por ejemplo, G13A, G13C,

G13D, G13E, G13F, G13I, G13M, G13N, G13P, G13R, G13S, G13V o G13Y), una mutación Q61 (por ejemplo, Q61D, Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R) y una combinación de estas.

[0081] La Tabla 2 enumera algunas mutaciones HRas de ejemplo no limitantes. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos puede seleccionarse del grupo que consiste en una mutación G12 (por ejemplo, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V), una mutación G13 (por ejemplo, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V), una mutación Q61 (por ejemplo, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61*), y una combinación de estas.

[0082] La Tabla 3 enumera algunas mutaciones HRas de ejemplo no limitantes. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos puede seleccionarse del grupo que consiste en una mutación G12 (por ejemplo, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G12W, G12N), una mutación G13 (por ejemplo, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V), una mutación Q61 (por ejemplo, Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61E, Q61N) y una combinación de estas.

Tabla 1. Sustituciones/inserciones/delecciones de aminoácidos en la proteína KRAS^A

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Ejemplos no limitantes de cánceres asociados a RAS
5	K5E ² , K5N ² , K5R ¹	
6	L6F ¹	
7	V7E ¹ , V7M ¹	
8	V8A ¹ , V8V ^{1†}	
9	V9I ¹ , V9V ^{1†}	
10	G10E ¹ , G10G ^{1†} , G10R ¹	
11	A11A ^{1†} , A11P ¹ , A11T ¹ , A11V ²	
12	G12I ¹ , G12A ² , G12C ² , G12D ² , G12E ¹ , G12F ² , G12G ^{*1†} , G12L ² , G12N ² , G12R ² , G12S ² , G12T ¹ , G12V ² , G12W ¹ , G12Y ¹	Carcinoma de vías biliares ¹¹ , carcinoma de vesícula biliar ¹¹ , cáncer colorrectal ¹¹ , neoplasia hematopoyética ¹¹ , neoplasia linfóide ¹¹ , adenocarcinoma de pulmón ¹¹ , NSCLC ¹¹ , carcinoma ductal pancreático ¹¹ , cáncer de próstata ¹¹ , melanoma ¹¹ , adenocarcinoma gástrico ¹¹
13	G13A ² , G13C ¹ , G13D ² , G13E ¹ , G13F ¹ , G13G ^{1†} , G13I ¹ , G13M ¹ , G13N ² ,	Cáncer colorrectal ¹¹ , neoplasia hematopoyética ¹¹ , neoplasia linfóide ¹¹ , adenocarcinoma gástrico ¹¹

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Ejemplos no limitantes de cánceres asociados a RAS
	G13P ¹ , G13R ² , G13S ² , G13V ² , G13Y ¹	
14	V14A ¹ , V14G ¹ , V14I ² , V14L ¹	
15	G15D ² , G15G ^{1†} , G15S ¹ , G15W ⁹	
16	K16R ¹	
17	S17G ² , S17N ¹	
18	A18D ² , A18T ¹ , A18V ¹	
19	L19F ²	
20	T20A ¹	
20	T20A ¹ , T20M ¹ , T20R ² , T20S ¹ , T20T ^{1†}	
21	I21R ¹	
22	Q22* ¹ , Q22K ¹ , Q22Q ^{1†} , Q22R ²	
23	L23I ¹ , L23R ²	
24	I24F ¹ , I24N ² , I24V ²	
27	H27H ^{1†} , H27L ² , H27N ²	
28	F28S ¹	
30	D30E ¹	
31	E31K ¹ , E31Q ¹ , E37G ⁵ , E31Q ¹	
33	D33E ¹	
34	P34L ¹ , P34S ²	
35	T35A ¹ , T35I ² , T35S ⁵ , T35T ^{1†}	
36	I36L ¹ , I36M ¹	
37	E37G ⁵ , E37K ¹	
40	Y40C ⁵	
45	V45V ^{1†}	
49	E49* ¹ , E49K ¹	
51	C51C ^{1†}	
52	L52F ¹	
57	D57N ¹	
58	T58I ² , T58T ^{1†}	
59	A59A ^{1†} , A59D ⁴ , A59del ¹ , A59E ² , A59G ² , A59S ¹ , A59T ¹	

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Ejemplos no limitantes de cánceres asociados a RAS
60	G60A ¹ , G60D ² , G60E ⁸ , G60G ^{1†} , G60R ¹ , G60V ¹ , G61H ²	
61	Q61D ¹ , Q61E ² , Q61H ² , Q61K ² , Q61L ² , Q61P ² , Q61R ¹	Adenocarcinoma de pulmón ¹¹ , NSCLC ¹¹ , cáncer colorrectal ¹¹
62	E62D ² , E62G ¹ , E62K ¹	
63	E63del ¹ , E62E ^{1†} , E63K ²	
64	Y64D ¹ , Y64H ¹ , Y64N ¹	
65	S65I ¹	
67	M67L ²	
66	A66T ¹⁰ , A66V ¹⁰ ,	
68	R68G ¹ , R68M ¹ , R68S ¹	
69	D69G ¹	
70	Q70P ¹	
71	Y71C ¹	
72	M72I ² , M72T ¹ , M72V ¹	
73	R73M ¹	
74	T74P ² , T74T ^{1†}	
75	G75E ¹⁰	
76	E76G ⁶ , E76K ⁶ , E76Q ⁶	
77	G77A ¹	
80	C80S ¹ , C80Y ¹	
86	N86K ¹	
88	K88* ¹ , K88K ^{1†}	
91	E91K ¹	
92	D92G ¹ , D92Y ¹	
95	H95L ¹	
97	R97I ¹	
98	E98* ¹	
102	R102fs*2 ¹	
110	P110S ¹	
117	K117E ¹ , K117N ² , K117R ¹	
118	C118S ¹	
120	L120V ⁷	
121	P121H ¹ , P121S ¹	
127	T127I ¹	
130	A130V ¹	

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Ejemplos no limitantes de cánceres asociados a RAS
134	A134T ¹	
134	S136N ¹	
135	R135T ¹	
138	G138E ¹ , G138R ¹	
140	P140S ¹	
145	S145T ⁷	
146	A146A ^{1†} , A146G ¹ , A146P ² , A146T ² , A146V ²	
147	A147T ³ , K147N ¹	
153	D153N ¹ , D153V ¹	
154	D154delD ¹	
156	F156L ²	
161	R161* ¹	
164	R164L ¹ , R164Q ¹ , R164R ^{1†}	
173	D173D ¹	
183	T183_K184delTK ¹	
185	C185R ¹ , C185S ¹	
188	M188L ¹	
Inserciones y deleciones		
	A11_G12insGA ¹	
	V14_G15insG ²	
	A66_M67insEEYSA ¹	
	D69fs*4 ¹	
	E3fs*3 ¹	
	E62 S65>D ² (c.186 194del9)	
	G10 A11insG ² (c.30 31insGGA)	
	G12 G13insA ² (c.37 37insGCG)	
	G12 G13insG ² (c.36 37insGGT)	
	G12fs*3 ¹	
	G12V9F ¹	
	G13 V14>DI ¹	
	G13 V14insG ² (c.39 40insGGC)	
	G60fs*27 ¹	

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Ejemplos no limitantes de cánceres asociados a RAS
	K16_S17insW ¹	
	L19_T20>FA ¹	
	M72_R73ins15 ¹	
	S65_A66ins15 ¹	
	T183_K184delTK ¹	
	T58_A59insVA ¹	
	D154delD ¹	
	V9 G10insG ² (c.27 28insGTA)	
	V9 G10insV ¹	

^A Las mutaciones KRAS mostradas pueden ser mutaciones activadoras y/o conferir una mayor resistencia de KRAS a un modulador de KRAS (por ejemplo, un inhibidor de KRAS), por ejemplo, en comparación con un KRAS de tipo salvaje.

†Indica una mutación sinónima que puede afectar a la expresión de la proteína KRAS. Véase, por ejemplo, Waters et al. *PLOS One* 2016; 11(9). doi: 10.1371/journal.pone.0163272.

¹ Patente estadounidense n.º 9.810.690

² Publicación estadounidense n.º 2014/0199405

³ Publicación P.C.T. n.º WO 2012/016050

⁴ Patente estadounidense n.º 10.238.650

⁵ Publicación P.C.T. n.º WO 2009/052467

⁶ Publicación estadounidense n.º 2013/0317037

⁷ Publicación P.C.T. n.º WO 2020/012068

⁸ Publicación estadounidense n.º 2017/0130271

⁹ Publicación estadounidense n.º 2017/0051356

¹⁰ Abe et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;522(3): P.360-696.

¹¹ Prior et al. *Cancer Res*. 15 de mayo de 2012; 72(10): 2457–2467.

Tabla 1A. Ejemplos de proteínas de fusión KRAS y cánceres

Fusiones KRAS de ejemplo no limitantes	Cáncer(es) asociado(s) a KRAS de ejemplo no limitantes
UBE2L3-KRAS ¹	Cáncer de próstata metastásico

¹ Wang et al. *Cancer Discovery*. 2011; 9(1): 35-43. doi: 10.1158-2159-8274.CD-10-0022.

Tabla 2. Sustituciones/inserciones/deleciones de aminoácidos en la proteína HRAS^A

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Cáncer(es) asociado(s) a HRAS de ejemplo no limitantes
12	G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V ¹	Adenocarcinoma de glándulas salivales, cáncer de próstata, melanoma, adenocarcinoma gástrico ¹ , carcinoma epitelial-mioepitelial ³
13	G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V ¹	
18	A18V ²	Carcinoma oral de células escamosas ²
61	Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61E, Q61* ^{1,3,4}	Carcinoma epitelial-mioepitelial ³

^A Las mutaciones HRAS mostradas pueden ser mutaciones activadoras y/o conferir una mayor resistencia de HRAS a un modulador de HRAS (por ejemplo, un inhibidor de HRAS), por ejemplo, en comparación con un HRAS de tipo salvaje.

¹ Prior et al. *Cancer Res.* 15 de mayo de 2012; 72(10): 2457–2467.

² Koumaki, Dimitra, et al. *Oncology Reports* 27 (2012): 1555-1560.

³ Urano, Makoto, et al. *The American journal of surgical pathology* 43.7 (2019): 984-994.

⁴ Patente estadounidense n.º 10.722.484

Tabla 3. Sustituciones/inserciones/deleciones de aminoácidos en la proteína NRAS^A

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Cáncer(es) asociado(s) a NRAS de ejemplo no limitantes
12	G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G12W, G12N ^{1,2,4}	Leucemia mieloide ² , cáncer colorrectal ⁴
13	G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V ^{1,2}	Leucemia mieloide ²
15	G15W ⁶	Cáncer colorrectal ⁶
60	G60E ^{2,6}	Leucemia mieloide ²
61	Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61E, Q61N ^{1,2,4,5}	Leucemia mieloide ² , cáncer colorrectal ^{4,5}
117	K117N ⁴	Cáncer colorrectal ⁴
146	A146T, A146P, A146V ^{3,4}	Cáncer colorrectal ⁴

^A Las mutaciones NRAS mostradas pueden ser mutaciones activadoras y/o conferir una mayor resistencia de NRAS a un modulador de NRAS (por ejemplo, un inhibidor de NRAS), por ejemplo, en comparación con un NRAS de tipo salvaje.

¹ Prior et al. *Cancer Res.* 15 de mayo de 2012; 72(10): 2457–2467.

² Tyner, Jeffrey W., et al. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 113.8 (2009): 1749-1755.

³ Patente estadounidense n.º 10.668.063

⁴ Payandeh, et al. *American Journal of Cancer Prevention* 3.1 (2015): 19-22.

⁵ Villahermosa, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_suppl, e22159-e22159

6 Shen, et al. *PloS One* 8.12 (2013): e81628.

[0083] Sin embargo, a menudo se ha considerado que las proteínas Ras son “intratables con fármacos”, y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos no ha aprobado ningún inhibidor directo de Ras. En consecuencia, se han identificado otras dianas en las vías de señalización de Ras con el fin de frenar la señalización aberrante a través de estas vías, incluyendo dianas tanto corriente arriba como corriente abajo de las proteínas de la familia Ras. Véase, por ejemplo, Cox, et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 13.11 (2014): 828-851; Khan, et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1867.2 (2020): 118570; Kessler, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 116.32 (2019): 15823-15829; Dang, et al. *Nat. Rev. Cancer* 17.8 (2017): 502; Baker y Der, *Nature* 497.7451 (2013): 577-578.

[0084] Los factores de intercambio de nucleótidos de guanina, que promueven el intercambio de GDP por GTP unido a proteínas de la familia Ras, pueden ser dianas adecuadas para reducir la señalización a través de las vías de Ras. La inhibición de un GEF puede promover el estado inactivo (unido a GDP) de las proteínas de la familia Ras y, por lo tanto, disminuir la señalización a través de la vía. Véase, por ejemplo, Evelyn, et al. *Chemistry & Biology* 21.12 (2014): 1618-1628; Hillig, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 116.7 (2019): 2551-2560; Patgiri, et al. *Nat. Chem. Bio.* 7.9 (2011): 585-587; Maurer, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 109.14 (2012): 5299-5304; Winter, et al. *J. Med. Chem.* 58.5 (2015): 2265-2274. Uno de estos GEF es SOS1.

[0085] SOS1 tiene un núcleo central “catalítico” (SOS^{cat}) de aproximadamente 500 residuos, que es suficiente para la actividad activadora de Ras. SOS1 tiene un sitio primario (a veces también llamado sitio “catalítico”) de unión a Ras (por ejemplo, incluyendo un dominio de homología Cdc25) que puede unirse y distorsionar el sitio de unión al nucleótido de una proteína Ras, promoviendo así la liberación del nucleótido unido (por ejemplo, GDP), permitiendo otro nucleótido (por ejemplo, GTP). SOS1 puede unirse a dos moléculas Ras en un complejo ternario, en donde la unión de un complejo Ras-GTP a un segundo sitio (a veces también llamado sitio “alostérico”) en SOS1, activa aún más la actividad catalítica de SOS1 en un mecanismo de tipo retroalimentación positiva. Véase, por ejemplo, Margarit, et al. *Cell* 112.5 (2003): 685-695; Freedman, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 103.45 (2006): 16692-16697. Además, se ha demostrado que pequeñas moléculas ligadoras de SOS1 pueden modular su actividad del GEF. Véase, por ejemplo, Burns, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 111.9 (2014): 3401-3406. En algunos casos, pequeñas moléculas

ligadoras de SOS1 pueden modular negativamente su actividad GEF con las proteínas Ras; tales moléculas también pueden llamarse en la presente “inhibidores de SOS1” y denominarse inhibidoras de la “actividad de SOS1”. Se ha demostrado que algunos inhibidores de SOS1 se unen de forma proximal al sitio de unión primario de Ras, por ejemplo, provocando un movimiento en la cadena lateral de Tyr884 y reduciendo las interacciones de apilamiento favorables con Arg73 de KRas. Además, se ha demostrado la actividad antiproliferativa de algunos de estos inhibidores de SOS1. Véase, por ejemplo, Hillig, et al, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 116.7 (2019): 2551-2560; solicitudes de patente estadounidenses n.º 2019/0358230 y 2019/0194192; y publicaciones PCT n.º WO 2018/172250 y WO 2019/201848

[0086] El término “cáncer asociado a SOS1”, como se utiliza en la presente, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1-GEF (también denominada en la presente una proteína SOS1), o la expresión, actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, como se describe en la presente). En la presente se describen ejemplos no limitantes de un cáncer asociado a SOS1.

[0087] La frase “desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1 o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos” se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación del gen SOS1 que da lugar a la expresión de una proteína de fusión, una mutación en un gen SOS1 que da lugar a la expresión de una proteína SOS1 que incluye una delección de al menos un aminoácido en comparación con una proteína SOS1 de tipo salvaje, una mutación en un gen SOS1 que da lugar a la expresión de una proteína SOS1 con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína SOS1 de tipo salvaje, una mutación en un gen SOS1 que da lugar a la expresión de una proteína SOS1 con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína SOS1 de tipo salvaje, una duplicación genética que da lugar a un aumento del nivel de proteína SOS1 en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor y/o potenciador) que da lugar a un aumento del nivel de proteína SOS1 en una célula), una versión empalmada alternativa de un ARNm de SOS1 (por ejemplo, que da lugar a una proteína SOS1 que tiene una delección de al menos un aminoácido en la proteína SOS1 en comparación con la proteína SOS1 de tipo salvaje o que da lugar a una proteína SOS1 que tiene una inserción de al menos un aminoácido en la proteína SOS1 en comparación con la proteína SOS1 de tipo salvaje), o un aumento de la expresión (por ejemplo, aumento de los niveles) de una proteína SOS1 de tipo salvaje en una célula de mamífero debido a una señalización celular aberrante y/o a una señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, puede ser una mutación en un gen SOS1 que codifica una proteína SOS1 que es constitutivamente activa o tiene una actividad aumentada en comparación con una proteína codificada por un gen SOS1 que no incluye la mutación. En la Tabla 4 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones/inserciones/delecciones puntuales de la proteína SOS1. La Tabla 4A enumera una fusión SOS1 de ejemplo y no limitante.

Tabla 4. Sustituciones/inserciones/deleciones de aminoácidos en la proteína SOS1^A

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Cáncer(es) asociado(s) a SOS1 de ejemplo no limitantes
65	R65R ^{1†}	Cáncer de colon ¹
102	P102R ³	Rabdomiosarcoma ³
248	R248H ²	T-ALL ²
233	N233Y ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
265	D265N ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
316	S316L ¹	Cáncer de colon ¹
327	I327T ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
340	P340S ¹	Cáncer de colon ¹
378	T378A ³	Tumor de células de Sertoli ³
410	Q410Q ^{2†}	Adenocarcinoma de pulmón ²
414	G414G ^{1†}	Cáncer de colon ¹
477	Q477* ¹	Cáncer de colon ¹
478	P478L ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
494	F494L ⁵	AML ⁵
535	N535S ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
552	R552G ³	Tumores de células granulares de la piel ³
604	G604V ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
610	I610T ⁵	AML ⁵
684	P684S ¹	Cáncer de colon ¹
688	R688Q ²	Cáncer de páncreas ²
733	I733V, I733F ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
806	G806R ¹	Cáncer de colon ¹
861	V861I ¹	Cáncer de colon ¹
888	H888Q ²	Adenocarcinoma de pulmón ²
938	L938F ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴
1019	R1019Q ¹	Cáncer de colon ¹
1051	R1051G ⁴	Adenocarcinoma de pulmón ⁴

Posiciones de aminoácido(s)	Mutaciones de ejemplo no limitantes	Cáncer(es) asociado(s) a SOS1 de ejemplo no limitantes
1236	P1236P [†]	Cáncer de colon ¹
Inserciones, deleciones y UTR		
	SOS1-116G>T ¹	Cáncer de colon ¹
	IVS8 + 5G >C ¹	Cáncer de colon ¹

^A Las mutaciones SOS1 mostradas pueden ser mutaciones activadoras y/o conferir una mayor resistencia de SOS1 a un modulador de SOS1 (por ejemplo, un inhibidor de SOS1), por ejemplo, en comparación con un SOS1 de tipo salvaje.

[†] Indica una mutación sinónima, que puede o no afectar la expresión de la proteína SOS1 u otros aspectos de la regulación o función de SOS1.

¹ Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0227778

² Swanson, et al. *Genes, Chromosomes and Cancer* 47.3 (2008): 253-259. doi: 10.1002/gcc.20527

³ Denayer, et al. *Genes, Chromosomes and Cancer* 49.3 (2010): 242-252. doi: 10.1002/gcc.20735

⁴ Cai, et al. *Mol. Cancer Res*, 17.4 (2019): 1002-1012. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0316

⁵ Tanizaki, et al. *International Journal of Hematology* 88.4 (2008): 460-462.

Tabla 4A. Ejemplos de proteínas de fusión SOS1 y cánceres

Compañeros de fusión SOS1 de ejemplo no limitantes	Cáncer(es) asociado(s) a SOS1 de ejemplo no limitantes
ADCY3 ¹	Adenocarcinoma de pulmón ¹

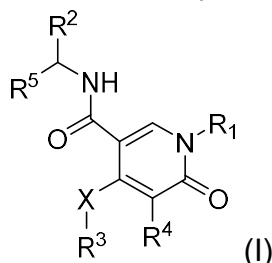
¹ Publicación P.C.T. n.º WO 2013/113942

[0088] El término “tipo salvaje” describe un ácido nucleico (por ejemplo, un gen o ARNm de SOS1) o proteína (por ejemplo, una proteína SOS1) que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad o trastorno asociado con ese ácido nucleico o proteína (por ejemplo, una enfermedad o trastorno relacionado con SOS1), por ejemplo, un cáncer asociado con ese ácido nucleico o proteína (y opcionalmente tampoco tiene un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con ese ácido nucleico o proteína y/o no se sospecha que tenga una enfermedad o trastorno asociado con ese ácido nucleico o proteína), o se encuentra en una célula o tejido de un sujeto que no tiene una enfermedad asociada con ese ácido nucleico o proteína, por ejemplo, un cáncer asociado a ese ácido nucleico o proteína (y, opcionalmente, tampoco tiene un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado a ese ácido nucleico o proteína y/o no se sospecha que tenga una enfermedad o trastorno asociado a ese ácido nucleico o proteína).

[0089] El término “agencia reguladora” hace referencia a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos en el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).

Compuestos

[0090] En la presente se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

R¹ es un alquilo C₁-C₆, heterociclilo de 4 a 10 miembros o cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde cada alquilo, heterociclilo y cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^a es cada uno independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, alquilo -C(O)C₁-C₃ o cicloalquilo -C(O)-C₃-C₆, en donde cada cicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R² es un arilo C₆ o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde cada arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^b;

R^b es cada uno independientemente halógeno, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃;

R³ es -H, un heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilo C₁-C₆, alquilenos C₁-C₆-O-NH-C(NH)(NH₂), cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-heteroarilo de 5 a 10 miembros, alquilenos C₁-C₆-heterociclilo de 4 a 10 miembros, alquilenos C₁-C₆-(cicloalquilo C₃-C₁₀) o cicloalquilo C₃-C₁₀, en donde cada alquilheterociclilo, cicloalquilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^c;

R^c es cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), alquilenos C₁-C₆-O-CH₃, halógeno, alquilenos C₁-C₆-heterociclilo de 5 a 10 miembros, -N(CH₃)(CH₃), cicloalquilo C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₆, en donde cada heterociclilo, cicloalquilo y alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, -CN o haloalquilo C₁-C₆;

R⁴ es -H, -CH₃, -CN, -OMe o halógeno;

R⁵ es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; y

X es NH o S.

[0091] En algunas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 a 10 miembros. En algunas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 a 10 miembros, sustituido con un R^a.

[0092] En algunas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 a 6 miembros, sustituido con un R^a.

[0093] En algunas modalidades, R¹ es azepanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, maleimidilo, succinimidilo, dioxopiperazinilo, hidantoinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, N-óxido de piperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolinilo,

pirazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, 4H-pirano, azetidino, oxetanilo, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 4-azaspiro[2.5]octanilo, 6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.1.1]hexanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrolilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, o hexahidro-1H-pirrolizino, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0094] En algunas modalidades, R¹ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo. En algunas modalidades, R¹ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo, sustituido con un R^a.

[0095] En algunas modalidades, R¹ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o azetidino.

[0096] En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₀. En algunas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₃-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₃-C₁₀, sustituido con un R^a.

[0097] En algunas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₃ o C₄. En algunas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₃ o C₄, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₃ o C₄, sustituido con un R^a.

[0098] En algunas modalidades, R¹ es ciclopropilo. En algunas modalidades, R¹ es ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es ciclopropilo, sustituido con un R^a.

[0099] En algunas modalidades, R^a es alquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R^a es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^a es metilo.

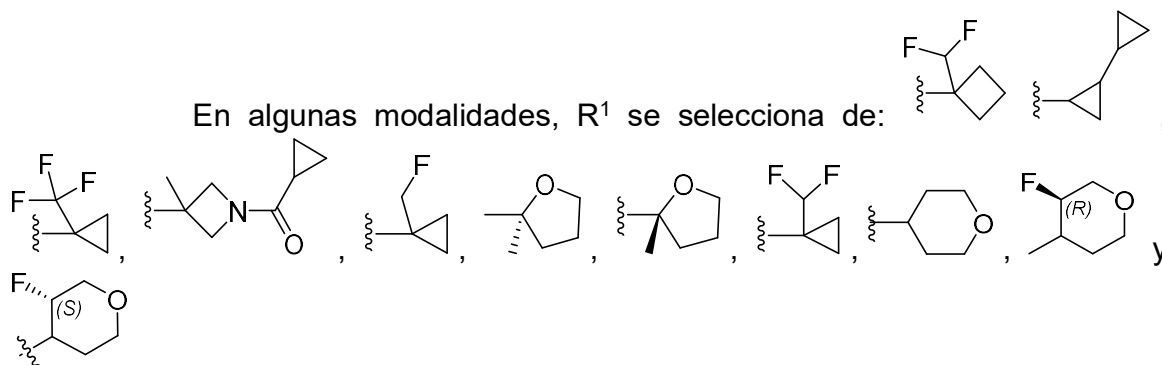
[0100] En algunas modalidades, R^a es halógeno. En algunas modalidades, R^a es Cl, F o Br. En algunas modalidades, R^a es F.

[0101] En algunas modalidades, R^a es haloalquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R^a es fluorometilo. En algunas modalidades, R^a es difluorometilo. En algunas modalidades, R^a es trifluorometilo.

[0102] En algunas modalidades, R^a es un cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^a es cicloalquilo C₃, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^a es cicloalquilo C₄, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^a es cicloalquilo C₅, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^a es cicloalquilo C₆, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

[0103] En algunas modalidades, R^a es alquilo -C(O)C₁-C₃. En algunas modalidades, R^a es -C(O)CH₃.

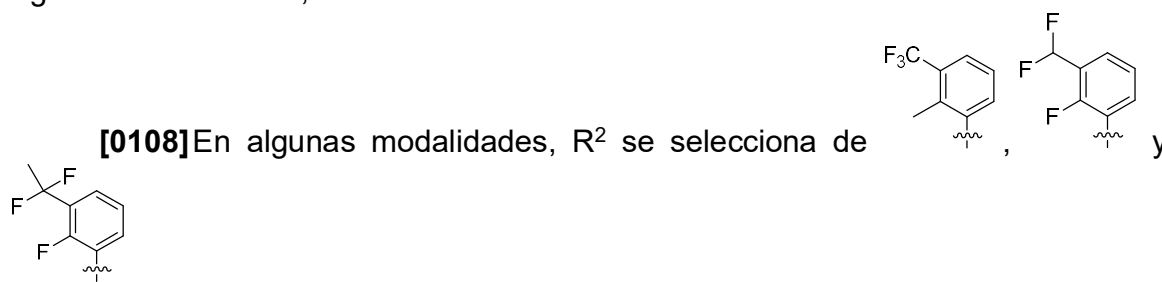
[0104] En algunas modalidades, R^a es un cicloalquilo -C(O)-C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^a es -C(O)-ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.



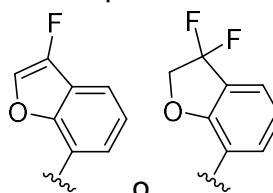
[0105] En algunas modalidades, R¹ es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R¹ es un alquilo C₃, opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₆. En algunas modalidades, R¹ es isopropilo. En algunas modalidades, R¹ es ciclopropilpropan-2-ilo.

[0106] En algunas modalidades, R² es arilo C₆, opcionalmente sustituido con uno o más R^b. En algunas modalidades, R² es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^b. El grupo o grupos R^b pueden estar en cualquiera de las cinco posiciones disponibles en el anillo fenilo.

[0107] En algunas modalidades, R² es fenilo sustituido por un R^b. El grupo R^b puede estar en posición orto, meta o para con respecto al enlace que une R² con el resto de la molécula. En algunas modalidades, R² es fenilo sustituido por dos R^b seleccionados independientemente. Los dos grupos R^b seleccionados independientemente pueden estar en posición orto, meta o para entre sí. En algunas modalidades, R² es fenilo sustituido por tres R^b seleccionados independientemente. Los tres grupos R^b seleccionados independientemente pueden estar situados en cualquier combinación de las cinco posiciones disponibles en el anillo fenilo. En algunas modalidades, R² es un fenilo no sustituido.



[0109] En algunas modalidades, R² es un heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más R^b. En algunas modalidades, R² es un heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más R^b.



[0110] En algunas modalidades, R² es

[0111] En algunas modalidades, R^b es halógeno. En algunas modalidades, R^b es F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, R^b es F.

[0112] En algunas modalidades, R^b es haloalquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^b es clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-cloroetilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, difluoroetilo, por ejemplo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo o trifluoropropilo. En algunas modalidades, R^b es trifluorometilo, difluorometilo o 1,1-difluoroetilo.

[0113] En algunas modalidades, R^b es alquilo C_1 - C_3 . En algunas modalidades, R^b es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^b es metilo.

[0114] En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo C_3 .

[0115] En algunas modalidades, R^3 es -H.

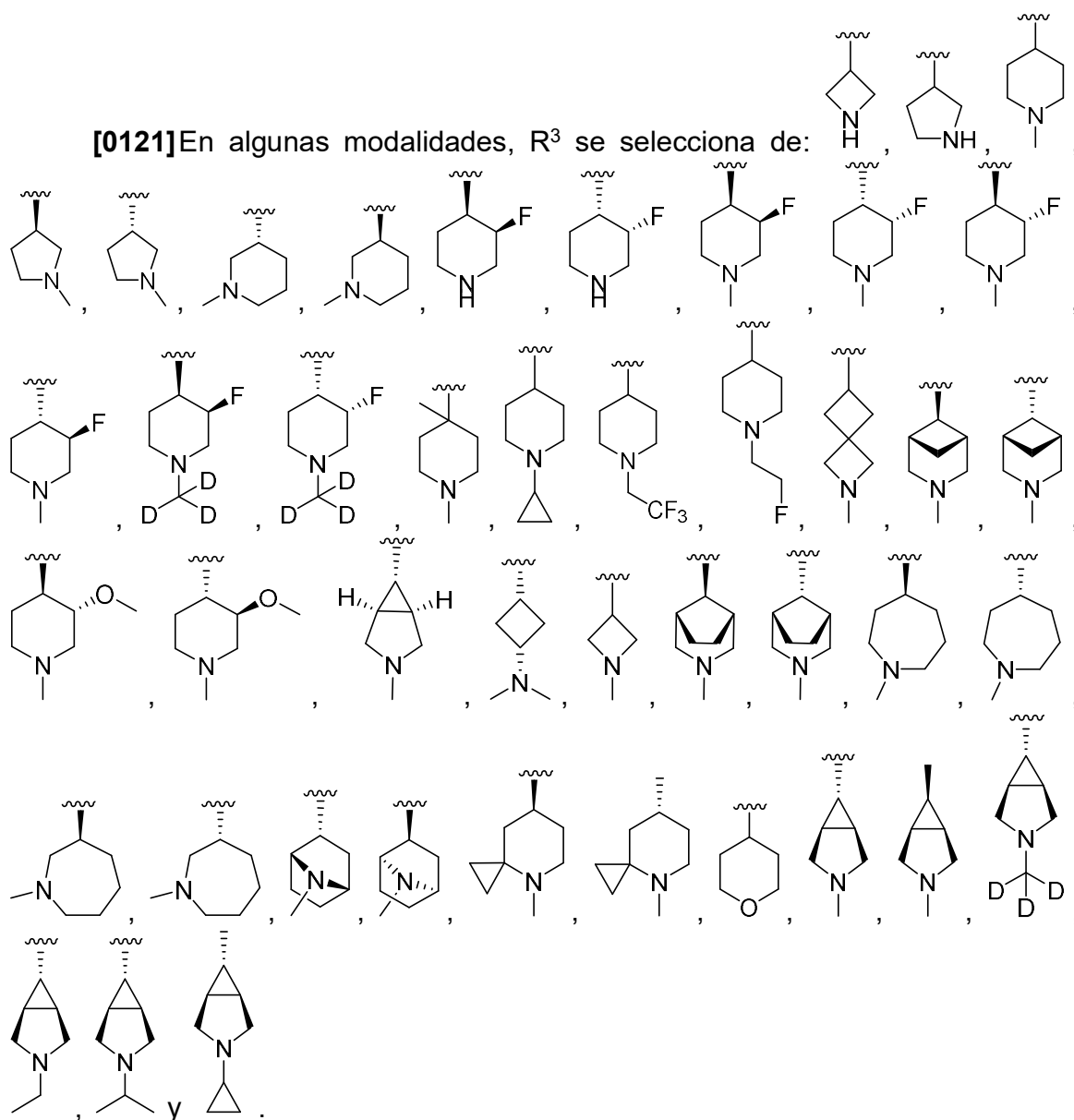
[0116] En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 4 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 4 a 10 miembros, sustituido con un R^c .

[0117] En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros, sustituido con un R^c .

[0118] En algunas modalidades, R^3 es azepanilo, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolanilo, maleimidilo, succinimidilo, dioxopiperazinilo, hidantoinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, N-óxido de piperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, 4H-piranilo, azetidino, oxetanilo, octahidrociclopenta[c]pirrol, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 4-azaspiro[2.5]octanilo, 6-azaspiro[3.5]nonanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxabicyclo[2.1.1]hexanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrolilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo o hexahidro-1H-pirrolizino, opcionalmente sustituido con uno o más R^c .

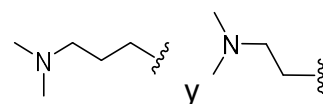
[0119] En algunas modalidades, R^3 es tetrahidropiranilo, azepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-azaspiro[2.5]octanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo o hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c .

[0120] En algunas modalidades, R^3 es piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es piperidinilo, sustituido con un R^c . En algunas modalidades, R^3 es piperidinilo.



[0122] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1 - C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1 - C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es etilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es n-propilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es isopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c .

[0123] En algunas modalidades, R^3 se selecciona de:

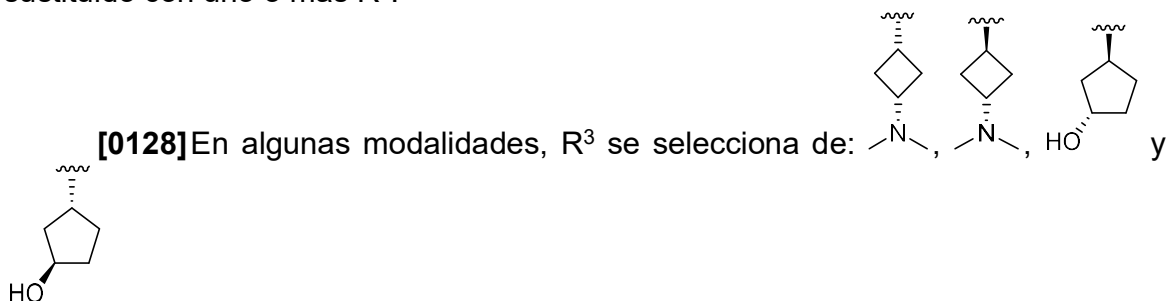


[0124] En algunas modalidades, R^3 es alquilenos C_1 - C_6 -O-NH-C(NH)(NH₂). En algunas modalidades, R^3 es -CH₂-O-NH-C(NH)(NH₂).

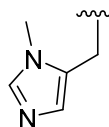
[0125] En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3 - C_{10} , opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3 - C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_5 , opcionalmente sustituido con uno o más R^c . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más R^c .

[0126] En algunas modalidades, R^3 se selecciona de fenilo, 2,3-dihidro-1H-indeno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[3.3]heptano, y biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo y espiro[2.5]octilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c .

[0127] En algunas modalidades, R^3 es ciclobutilo o ciclopentilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^c .

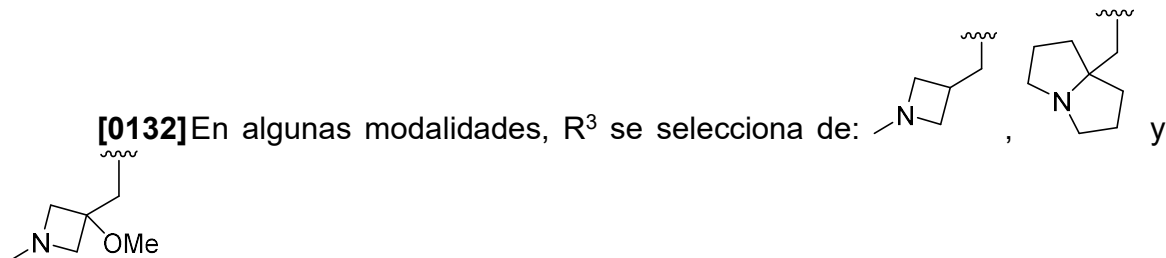


[0129] En algunas modalidades, R^3 es alquileo C_1 - C_6 -heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c . En algunas modalidades, R^3 es $-CH_2$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c . En algunas modalidades, R^3 es CH_2 -heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c .



[0130] En algunas modalidades, R^3 es .

[0131] En algunas modalidades, R^3 es alquileo C_1 - C_6 -heterociclilo 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c . En algunas modalidades, R^3 es $-CH_2$ -heterociclilo 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c . En algunas modalidades, R^3 es CH_2 -heterociclilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c .



[0133] En algunas modalidades, R^3 es alquileo C_1 - C_6 -(cicloalquilo C_3 - C_{10}) opcionalmente sustituido con al menos un R^c . En algunas modalidades, R^3 es $-CH_2$ -

cicloalquilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un R^c. En algunas modalidades, R³ es CH₂-cicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un R^c.

[0134] En algunas modalidades, R^c es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es metilo.

[0135] En algunas modalidades, R^c es -OH.

[0136] En algunas modalidades, R^c es -O-(alquilo C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es -O-(alquilo C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es -O-CH₃.

[0137] En algunas modalidades, R^c es alquileo C₁-C₆-O-CH₃, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es alquileo C₁-C₃-O-CH₃, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es -CH₂CH₂-O-CH₃.

[0138] En algunas modalidades, R^c es halógeno. En algunas modalidades, R^c es Cl, F o I. En algunas modalidades, R^c es F.

[0139] En algunas modalidades, R^c es alquileo C₁-C₆-heterociclilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN, o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es -CH₂-CH₂, heterociclilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es -CH₂-CH₂-heterociclilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆.

[0140] En algunas modalidades, R^c es -N(CH₃)(CH₃).

[0141] En algunas modalidades, R^c es cicloalquilo C₃-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es cicloalquilo C₃, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆, -OH, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₆.

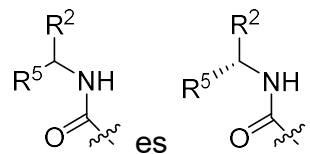
[0142] En algunas modalidades, R^c es haloalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R^c es haloalquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R^c es clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-cloroetilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, difluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, difluoroetilo, por ejemplo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo o trifluoropropilo. En algunas modalidades, R^c es trifluorometilo, difluorometilo o 1,1-difluoroetilo.

[0143] En algunas modalidades, R^4 es -H. En algunas modalidades, R^4 es -CH₃. En algunas modalidades, R^4 es CN. En algunas modalidades, R^4 es -OMe. En algunas modalidades, R^4 es halógeno.

[0144] En algunas modalidades, R^5 es alquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R^5 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C₁-C₃ deuterado.

[0145] En algunas modalidades, R^5 es haloalquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R^5 es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, difluoroetilo, por ejemplo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, fluoropropilo o trifluoropropilo. En algunas modalidades, R^5 es trifluorometilo, difluorometilo o 1,1-difluoroetilo.

[0146] En algunas modalidades, X es NH. En algunas modalidades, X es S.



[0147] En algunas modalidades, en la Fórmula (I)

[0148] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-313.

Métodos de tratamiento

[0149] Se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a la vía de Ras) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado a Ras. En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado a KRas. En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado a HRas. En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado a NRas. En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado a SOS1.

[0150] Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a la vía de Ras (por ejemplo, un cáncer asociado a SOS1, un cáncer asociado a Ras (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas, un cáncer asociado a HRas y/o un cáncer asociado a NRas), un cáncer asociado a EGFR, un cáncer asociado a ErbB2, un cáncer asociado a ErbB3, un cáncer asociado a ErbB4, un cáncer asociado a NF1, un cáncer asociado a PDGFR-A, un cáncer asociado a PDGFR-B, un cáncer asociado a FGFR1, un cáncer asociado a FGFR2, un cáncer asociado a FGFR3, un cáncer asociado a IGF1 R un cáncer asociado a INSR, un cáncer asociado a ALK, un cáncer asociado a ROS, un cáncer asociado a TrkA, un cáncer asociado a TrkB, un cáncer asociado a TrkC, un cáncer asociado a RET, un cáncer asociado a c-MET, un cáncer asociado a VEGFR1, un cáncer asociado a VEGFR2, un cáncer asociado a VEGFR3, un cáncer asociado a AXL, un cáncer asociado a SHP2, un cáncer asociado a RAF (por ejemplo, un cáncer asociado a BRAF), un cáncer asociado a PI3K, un cáncer asociado a AKT, un cáncer asociado a mTOR, un cáncer asociado a MEK, un cáncer asociado a ERK o una combinación

de estos) en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión.

[0151] Por ejemplo, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a Ras en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión.

[0152] Por ejemplo, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión.

[0153] Por ejemplo, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a HRas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión.

[0154] Por ejemplo, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a NRas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión.

[0155] Por ejemplo, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a SOS1 en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de

un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más proteínas de fusión.

[0156] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a la vía de Ras en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0157] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a Ras en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0158] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a KRas en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de

los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0159] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a HRas en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0160] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a NRas en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a NRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0161] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a SOS1 en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1 mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de

los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0162] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0163] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0164] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se

determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0165] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0166] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a NRas mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0167] También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende: administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este a un sujeto al que se le ha detectado un cáncer asociado con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión,

actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o una inmunoterapia). En algunas modalidades, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1 mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA, para identificar la desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o mediante la realización de cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona en forma de kit.

[0168] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, y administrar (por ejemplo, específica o selectivamente) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de padecer un cáncer asociado a la vía de Ras, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a la vía de Ras o un sujeto con un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales, no limitantes, que pueden utilizarse en estos métodos. También se conocen otros ensayos en la técnica.

[0169] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, y administrar (por ejemplo, específica o selectivamente) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el

sujeto es un sujeto sospechoso de padecer un cáncer asociado a Ras, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a Ras o un sujeto con un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a Ras. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales, no limitantes, que pueden utilizarse en estos métodos. También se conocen otros ensayos en la técnica.

[0170] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, y administrar (por ejemplo, específica o selectivamente) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de padecer un cáncer asociado a KRas, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a KRas o un sujeto con un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a KRas. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales, no limitantes, que pueden utilizarse en estos métodos. También se conocen otros ensayos en la técnica.

[0171] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, y administrar (por ejemplo, específica o selectivamente) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de padecer un cáncer asociado a HRas, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a HRas o un sujeto con un riesgo elevado de desarrollar un cáncer

asociado a HRas. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales, no limitantes, que pueden utilizarse en estos métodos. También se conocen otros ensayos en la técnica.

[0172] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, y administrar (por ejemplo, específica o selectivamente) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de padecer un cáncer asociado a NRas, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a NRas o un sujeto con un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a NRas. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales, no limitantes, que pueden utilizarse en estos métodos. También se conocen otros ensayos en la técnica.

[0173] También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, y administrar (por ejemplo, específica o selectivamente) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, al sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además la administración al sujeto de otro agente antineoplásico (por ejemplo, una molécula pequeña o inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento antineoplásico, por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de tener un cáncer asociado a SOS1, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a SOS1, o un sujeto que tiene un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a SOS1. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En

algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos adicionales, no limitantes, que pueden utilizarse en estos métodos. También se conocen otros ensayos en la técnica.

[0174] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a la vía de Ras en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a la vía de Ras mediante una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de una proteína de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estas, donde la presencia de una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a la vía de Ras en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a la vía de Ras mediante una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además registrar en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante la realización del ensayo, que se le debe administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

[0175] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a Ras en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a Ras mediante una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento

para tratar un cáncer asociado a Ras en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a Ras mediante una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además registrar en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante la realización del ensayo, que se le debe administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

[0176] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a KRas en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a KRas mediante una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a KRas mediante una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además registrar en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante la realización del ensayo, que se le debe administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por

ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

[0177] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a HRas en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a HRas mediante una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a HRas en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a HRas mediante una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además registrar en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante la realización del ensayo, que se le debe administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

[0178] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a NRas en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a NRas mediante una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a NRas. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a NRas en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a NRas mediante una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de

cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a NRas. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además registrar en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante la realización del ensayo, que se le debe administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

[0179] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a SOS1 en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a SOS1 mediante una etapa de realización de un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a SOS1 en un sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado un cáncer asociado a SOS1 mediante una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, donde la presencia de desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente incluyen además registrar en la historia clínica del sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) que se ha determinado que el sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, mediante la realización del ensayo, que se le debe administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de nueva generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH de ruptura. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

[0180] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se le ha identificado o diagnosticado al sujeto un cáncer con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión,

actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que es positivo para una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a la vía de Ras en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones/inserciones/delecciones puntuales de la proteína de la vía de Ras.

[0181] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se le ha identificado o diagnosticado al sujeto un cáncer con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que es positivo para una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a Ras en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones/inserciones/delecciones puntuales de la proteína Ras.

[0182] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se le ha identificado o diagnosticado al sujeto un cáncer con una

desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que es positivo para una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a KRas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína KRas. En la Tabla 1 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína KRas.

[0183] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se le ha identificado o diagnosticado al sujeto un cáncer con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que es positivo para una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a HRas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína HRas. En la Tabla 2 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína HRas.

[0184] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se le ha identificado o diagnosticado al sujeto un cáncer con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que es positivo para una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a NRas. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a NRas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína NRas. En la Tabla 3 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína NRas.

[0185] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se le ha identificado o diagnosticado al sujeto un cáncer con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que es positivo para una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a SOS1 en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones/inserciones/deleciones

puntuales de la proteína SOS1. En la Tabla 4 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones/inserciones/deleciones puntuales de la proteína SOS1.

[0186] En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[0187] En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[0188] En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[0189] En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[0190] En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[0191] En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos se determina utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA.

[0192] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un

tumor que presenta una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0193] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0194] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0195] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0196] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0197] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. También se proporcionan

métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0198] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen la realización de un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión o nivel de cualquiera de estos, mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0199] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen la realización de un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión o nivel de cualquiera de estos, mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0200] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen la realización de un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión o nivel de cualquiera de estos, mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0201] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen la realización de un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión o nivel de cualquiera de estos, mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0202] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen la realización de un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión o nivel de cualquiera de estos, mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0203] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen la realización de un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto al que se le ha detectado una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión o nivel de cualquiera de estos mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0204] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer es un cáncer hematológico. Algunos ejemplos de cánceres hematológicos (por ejemplo, cánceres hematológicos que son cánceres asociados a la vía de Ras) incluyen, por ejemplo, leucemias (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) específica y leucemia de células

pilosas) y linfomas (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T y linfoma de Burkitt).

[0205] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer es un tumor sólido. Algunos ejemplos de tumores sólidos (por ejemplo, tumores sólidos que son cánceres asociados a la vía de Ras) incluyen, por ejemplo, cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma medular de tiroides), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma microcítico de pulmón, adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar), cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, cáncer de vías biliares, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobulillar in situ), cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer peritoneal, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de hígado, cáncer de endometrio, cáncer de próstata (incluida la hiperplasia benigna de próstata), cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de vías urinarias, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma, glioma del tronco encefálico e hipoftálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma y ependimoma), carcinoma de células escamosas y melanoma.

[0206] En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

[0207] Los compuestos de Fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles para tratar un cáncer asociado a la vía de Ras.

[0208] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a la vía de Ras, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a la vía de Ras descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0209] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a la vía de Ras, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a la vía de Ras descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0210] Los compuestos de Fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles para tratar un cáncer asociado a Ras.

[0211] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a Ras, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a Ras descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una

composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0212] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a Ras, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a Ras descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0213] Los compuestos de Fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles para tratar un cáncer asociado a KRas.

[0214] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a KRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a KRas descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0215] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a KRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a KRas descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0216] Los compuestos de Fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles para tratar un cáncer asociado a HRas.

[0217] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a HRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a HRas descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0218] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a HRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a HRas descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una

composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0219] Los compuestos de Fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles para tratar un cáncer asociado a NRas.

[0220] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a NRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a NRas descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0221] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a NRas, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a NRas descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0222] Los compuestos de Fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos también son útiles para tratar un cáncer asociado a SOS1.

[0223] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o identificado un cáncer asociado a SOS1, por ejemplo, cualquiera de los cánceres de ejemplo asociados a SOS1 descritos en la presente, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de los Ejemplos 1-313, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0224] La desregulación de una proteína de la vía de Ras, un gen de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos puede contribuir a la tumorigénesis. Por ejemplo, una proteína de fusión puede tener una mayor actividad en comparación con una proteína de la vía de Ras de tipo salvaje (por ejemplo, para SOS1, una mayor activación de Ras a través de una unión más ventajosa y/o una mayor actividad GEF), una mayor expresión (por ejemplo, el aumento de los niveles) de una proteína de la vía de Ras de tipo salvaje en una célula de mamífero puede producirse debido a una señalización celular aberrante y/o una señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula no cancerosa de control), las variantes de empalme del ARNm de la vía de Ras también pueden dar lugar a una desregulación de la vía de Ras.

[0225] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente presentan penetrancia en el cerebro y/o en el sistema nervioso central

(SNC). Tales compuestos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir la vía de Ras (por ejemplo, SOS1, Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF (por ejemplo, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK o una combinación de estos)) en el cerebro y/o en otras estructuras del SNC. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en una cantidad eficaz. Por ejemplo, el tratamiento de un sujeto con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a la vía de Ras, como un cáncer cerebral o del SNC asociado a la vía de Ras) puede incluir la administración (por ejemplo, administración oral) del compuesto al sujeto. En algunas de estas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar un tumor cerebral primario o un tumor cerebral metastásico. Por ejemplo, los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de uno o varios gliomas, tales como el glioblastoma (también conocido como glioblastoma multiforme), astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas y gliomas mixtos, meningiomas, meduloblastomas, gangliogliomas, schwannomas (neurilemmomas) y craneofaringiomas (véanse, por ejemplo, los tumores enumerados en Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (junio de 2016)). En algunas modalidades, el tumor cerebral es un tumor cerebral primario. En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado previamente con otro agente antineoplásico, por ejemplo, otro inhibidor de la vía de Ras (por ejemplo, un compuesto que no es un compuesto de la Fórmula General (I), o un inhibidor de otro gen o proteína de la vía de Ras (por ejemplo, Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF (por ejemplo, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK o una combinación de estos), o una combinación de estos). En algunas modalidades, el tumor cerebral es un tumor cerebral metastásico. En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado previamente con otro agente antineoplásico, por ejemplo, otro inhibidor de la vía de Ras (por ejemplo, un compuesto que no es un compuesto de Fórmula (I), o un inhibidor de otro gen o proteína de la vía de Ras.

[0226] La capacidad de los compuestos descritos en la presente para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) puede demostrarse mediante ensayos conocidos en la técnica. Dichos ensayos incluyen modelos de BHE como el sistema Transwell, el modelo de fibra hueco (BHE dinámica in vitro), otros sistemas de BHE microfluídicos, la plataforma de esferoides de BHE y otros modelos de BHE basados en agregados celulares. Véase, por ejemplo, Cho et al. *Nat Commun.* 2017; 8: 15623; Bagchi, et al. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 3591–3605; Gastfriend, et al. *Curr Opin Biomed Eng.* Marzo de 2018; 5: 6–12; y Wang et al. *Biotechnol Bioeng.* Enero de 2017; 114(1): 184–194. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente están marcados con fluorescencia, y el marcador fluorescente puede detectarse mediante microscopía (por ejemplo, microscopía confocal). En algunas de estas modalidades, la capacidad del compuesto para penetrar la barrera superficial del modelo puede representarse mediante la intensidad de fluorescencia a una profundidad determinada por debajo de la superficie. En algunos ensayos, como los

basados en calceína-AM, el marcador fluorescente es no fluorescente hasta que penetra en las células vivas y es hidrolizado por esterasas intracelulares para producir un compuesto fluorescente que se retiene en la célula y puede cuantificarse con un espectrofotómetro. Algunos ejemplos no limitantes de marcadores fluorescentes que pueden utilizarse en los ensayos descritos en la presente incluyen Cy5, rodamina, infrarrojo IRDye® CW-800 (LICOR #929-71012), rojo lejano IRDye® 650 (LICOR #929-70020), fluoresceína sódica (Na-F), amarillo lucifer (LY), 5' carboxifluoresceína y calceína-acetoximétilester (calceína-AM). En algunas modalidades, el modelo de BHE (por ejemplo, el tejido o el agregado celular) puede seccionarse, y un compuesto descrito en la presente puede detectarse en una o más secciones mediante espectrometría de masas (por ejemplo, análisis MALDI-MSI). En algunas modalidades, la capacidad de un compuesto descrito en la presente para atravesar la BHE a través de un sistema de transporte transcelular, como el transporte mediado por receptor (RMT), el transporte mediado por portador (CMT) o el transporte de eflujo activo (AET), puede demostrarse mediante ensayos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Wang, et al. *Drug Deliv.* 2019; 26(1): 551–565. En algunas modalidades, los ensayos para determinar si los compuestos pueden ser efluxados por la glicoproteína P (Pgp) incluyen ensayos de eflujo en monocapa en los que el movimiento de los compuestos a través de la Pgp se cuantifica midiendo el movimiento de la digoxina, un sustrato modelo de la Pgp (véase, por ejemplo, Doan et al. 2002. *J Pharmacol Exp Ther.* 303(3):1029-1037). Entre los ensayos in vivo alternativos para identificar compuestos que atraviesan las barreras hematoencefálicas se encuentran los sistemas basados en fagos (véase, por ejemplo, Peng et al. 2019. *ChemRxiv*. Preprint doi.org/10.26434/chemrxiv.8242871.v1). En algunas modalidades, se cuantifica la unión de los compuestos descritos en la presente al tejido cerebral. Por ejemplo, puede realizarse un ensayo de unión al tejido cerebral mediante diálisis de equilibrio, y la fracción de un compuesto descrito en la presente no unido al tejido cerebral puede detectarse mediante LC-MS/MS (Cyprotex: Brain Tissue Binding Assay www.cyprotex.com/admepk/protein_binding/brain-tissue-binding/).

[0227] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a la vía de Ras) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o una expresión, actividad o nivel de estas (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado

por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

[0228] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a Ras) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a Ras. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen Ras, una proteína Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

[0229] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a KRas) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). Por ejemplo, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación como la descrita en la Tabla 1. El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a KRas. En

algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen KRas, una proteína KRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

[0230] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a HRas) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). Por ejemplo, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación como la descrita en la Tabla 2. El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a HRas. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen HRas, una proteína HRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

[0231] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a NRas) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). Por ejemplo, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación como la descrita en la Tabla 3. El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a

NRas. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen NRas, una proteína NRas, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

[0232] En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a SOS1) (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, según se determine utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). Por ejemplo, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación como la descrita en la Tabla 4. El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (por ejemplo, identificado como positivo utilizando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores presenten una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o una expresión, actividad o nivel de estos (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a SOS1. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que presenta una desregulación de un gen SOS1, una proteína SOS1, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos (y, opcionalmente, el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

[0233] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, un ensayo utilizado para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen de la vía de Ras, o una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, utilizando una muestra de un sujeto puede incluir, por ejemplo, secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis FISH de ruptura, transferencia Southern, transferencia Western, análisis FACS, transferencia Northern y amplificación basada en PCR (por ejemplo, RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como se sabe en la técnica, los ensayos se realizan por lo general, por ejemplo, con al menos una sonda de ácido nucleico marcada o al menos un anticuerpo marcado o un fragmento de fijación al antígeno de este. Los ensayos pueden utilizar otros métodos de detección conocidos en la técnica para detectar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o expresión, actividad o niveles de cualquiera de estos. En algunas modalidades, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia embebida en parafina) del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de tener un cáncer asociado a la vía de Ras, un

sujeto que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a la vía de Ras y/o un sujeto que tiene un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a la vía de Ras).

[0234] En algunas modalidades, la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos puede identificarse mediante una biopsia líquida (también denominada biopsia líquida o biopsia en fase líquida). Véase, por ejemplo, Karachialiou et al., et al., "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Los métodos de biopsia líquida pueden utilizarse para detectar la carga tumoral total y/o la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. Las biopsias líquidas pueden realizarse en muestras biológicas obtenidas con relativa facilidad de un sujeto (por ejemplo, mediante una simple extracción de sangre) y suelen ser menos invasivas que los métodos tradicionales utilizados para detectar la carga tumoral y/o la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades, pueden utilizarse biopsias líquidas para detectar la presencia de desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en una fase más temprana que los métodos tradicionales. En algunas modalidades, la muestra biológica que se utilizará en una biopsia líquida puede incluir sangre, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, bilis, líquido linfático, líquido de quiste, heces, ascitis y combinaciones de estos. En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar células tumorales circulantes (CTC). En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar ADN libre de células. En algunas modalidades, el ADN libre de células detectado mediante una biopsia líquida es ADN tumoral circulante (ADNtc) derivado de células tumorales. El análisis del ADNtc (por ejemplo, utilizando técnicas de detección sensibles, tales como, entre otras, la secuenciación de próxima generación (NGS), la PCR tradicional, la PCR digital o el análisis de micromatrices) puede utilizarse para identificar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0235] En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar células tumorales circulantes (CTC). En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar ADN libre de células. En algunas modalidades, el ADN libre de células detectado mediante una biopsia líquida es ADN tumoral circulante (ADNtc) derivado de células tumorales. El análisis del ADNtc (por ejemplo, utilizando técnicas de detección sensibles, tales como, entre otras, la secuenciación de próxima generación (NGS), la PCR tradicional, la PCR digital o el análisis de micromatrices) puede utilizarse para identificar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos.

[0236] En algunas modalidades, el ADNtc derivado de un único gen puede detectarse mediante una biopsia líquida. En algunas modalidades, el ADNtc derivado de una pluralidad de genes (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 o más, o cualquier cantidad de genes entre estos números) puede detectarse utilizando una biopsia líquida. En

algunas modalidades, el ADNtc derivado de una pluralidad de genes puede detectarse utilizando cualquiera de una variedad de paneles de pruebas comercialmente disponibles (por ejemplo, paneles de pruebas comercialmente disponibles diseñados para detectar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos). Las biopsias líquidas pueden utilizarse para detectar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos, incluidas, entre otras, mutaciones puntuales o variantes de nucleótido único (SNV), variantes de la cantidad de copias (CNV), fusiones genéticas (por ejemplo, translocaciones o reordenamientos), inserciones, deleciones o cualquier combinación de estas. En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar una mutación de la línea germinal. En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar una mutación somática. En algunas modalidades, puede utilizarse una biopsia líquida para detectar una mutación genética primaria (por ejemplo, una mutación primaria o una fusión primaria que está asociada con el desarrollo inicial de una enfermedad, por ejemplo, cáncer). En algunas modalidades, una desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos identificados mediante una biopsia líquida también está presente en una célula cancerosa presente en el sujeto (por ejemplo, en un tumor). En algunas modalidades, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos descritos en la presente puede detectarse utilizando una biopsia líquida. En algunas modalidades, una mutación genética identificada a través de una biopsia líquida puede utilizarse para identificar al sujeto como candidato a un tratamiento concreto. Por ejemplo, la detección de desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de estos en el sujeto puede indicar que el sujeto responderá a un tratamiento que incluya la administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0237] Algunas modalidades de estos métodos pueden incluir además la administración al sujeto de al menos una dosis del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, entre el primer y el segundo punto temporal. Por ejemplo, una reducción (por ejemplo, una reducción del 1 % a aproximadamente el 99 %, una reducción del 1 % a aproximadamente el 50 %, una reducción del 1 % a aproximadamente el 10 %, una reducción del 50 % a aproximadamente el 99 %, o una reducción del 75 % a aproximadamente el 95 %) en la frecuencia alélica (AF) de la desregulación de un gen de la vía de Ras en el ADNtc obtenido del sujeto en el segundo punto temporal en comparación con la frecuencia alélica (AF) de la desregulación de un gen de la vía de Ras en el ADNtc obtenido del sujeto en el primer punto temporal indica que el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, fue eficaz en el sujeto. En algunas modalidades, la AF se reduce de tal manera que el nivel está por debajo del límite de detección del instrumento. Alternativamente, un aumento en la frecuencia alélica (AF) de la desregulación de un gen de la vía de Ras en el ADNtc obtenido del sujeto en el segundo punto temporal en comparación con la frecuencia alélica (AF) de la desregulación de un gen de la vía de Ras en el ADNtc obtenido del sujeto en el

primer punto temporal indica que el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no fue eficaz en el sujeto. Algunas modalidades de estos métodos pueden incluir, además, la administración de dosis adicionales de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto en el que se determinó que un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, era eficaz. Algunas modalidades de estos métodos pueden incluir, además, la administración de un tratamiento diferente (por ejemplo, un tratamiento que no incluya la administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como monoterapia) a un sujeto en el que se determinó que un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no era eficaz.

[0238] En algunos ejemplos de estos métodos, la diferencia de tiempo entre el primer y el segundo punto temporal puede ser de 1 día a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 mes, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 5 días, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses o de aproximadamente 7 meses a aproximadamente 9 meses. En algunas modalidades de estos métodos, se puede identificar previamente que el sujeto tiene un cáncer con un gen de la vía de Ras desregulado (por ejemplo, cualquiera de los ejemplos de un gen de la vía de Ras desregulado descritos en la presente). En algunas modalidades de estos métodos, un sujeto puede haber sido diagnosticado previamente con cualquiera de los tipos de cáncer descritos en la presente. En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto puede tener una o más metástasis (por ejemplo, una o más metástasis cerebrales).

[0239] En algunas de las modalidades anteriores, el ADNlc comprende ADNtc como el ADNtc asociado a la vía de Ras (por ejemplo, SOS1, Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF (por ejemplo, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK o una combinación de estos). Por ejemplo, el ADNlc es ADNtc como el ADNtc asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, se determina que al menos una parte del ADNlc es ADNtc asociado a la vía de Ras, por ejemplo, se determina que una cantidad secuenciada y/o cuantificada del ADNlc total tiene una fusión de la vía de Ras y/o sobreexpresión de la vía de Ras.

Combinaciones

[0240] En el campo de la oncología médica, es una práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada sujeto con cáncer. En oncología médica, el o los otros componentes de dicho tratamiento o terapia conjunta, además de las composiciones proporcionadas en la presente, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia y agentes quimioterapéuticos, como otros inhibidores de la vía de Ras, inhibidores de cinasas, inhibidores de la transducción de señales y/o anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, una cirugía puede ser abierta o mínimamente invasiva. Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, por lo tanto, también pueden ser útiles como adyuvantes al tratamiento contra el cáncer, es decir, pueden utilizarse en combinación con una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo,

un agente quimioterapéutico que funciona mediante un mecanismo de acción igual o diferente. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede utilizarse antes de la administración de un agente terapéutico adicional o una terapia adicional. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesite se le puede administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este durante un período de tiempo y luego someterlo a una resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, a un sujeto que lo necesite se le puede administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante un período de tiempo y bajo una o más rondas de radioterapia. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la una o más rondas de radioterapia.

[0241] Un “agente terapéutico dirigido a la vía de Ras”, como se utiliza en la presente, incluye cualquier compuesto que muestre actividad de inactivación (por ejemplo, inhibición del sitio activo (por ejemplo, competitiva), inhibición alostérica, inhibición de la dimerización, inhibición de la expresión, inhibición de la interacción proteína-proteína e inducción de la degradación de) de cualquier proteína en una vía de Ras. Algunos ejemplos no limitantes de una proteína de la vía de Ras incluyen cualquiera de las proteínas de la vía de Ras-RAF-MAPK o de la vía PI3K/AKT, tales como Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF (por ejemplo, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK o una combinación de estos. En algunas modalidades, un agente terapéutico dirigido a la vía de Ras puede ser selectivo para una proteína de una vía de Ras. Por ejemplo, el agente terapéutico dirigido a la vía de Ras puede ser selectivo para una proteína Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas, o formas mutadas de cualquiera de estas); dicho agente también puede denominarse “modulador de Ras”). En algunas modalidades, un modulador de Ras es un inhibidor covalente. En algunas modalidades, un agente terapéutico dirigido a la vía de Ras puede ser selectivo para una proteína Ras particular (por ejemplo, KRas, HRas o NRas), o una forma mutada de esta (por ejemplo, un mutante G12, un mutante G13 o un mutante Q61). Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos dirigidos a KRas (por ejemplo, inhibidores de KRas (tales como inhibidores de KRas G12C)) incluyen AMG 510, ARS-3248, ARS1620, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, MRTX-849, MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, ARS853, AZD4785 y JNJ-74699157.

[0242] Los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden utilizarse en combinación con una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que actúe por el mismo mecanismo de acción o por uno diferente. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede utilizarse antes de la administración de un agente terapéutico

adicional o una terapia adicional. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesite se le puede administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este durante un período de tiempo y luego someterlo a una resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, a un sujeto que lo necesite se le puede administrar una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante un período de tiempo y bajo una o más rondas de radioterapia. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la una o más rondas de radioterapia.

[0243] En algunas modalidades, la una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan independientemente de: inhibidores del EGFR (por ejemplo, afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab, osimertinib y olmutinib), inhibidores de ErbB2/Her2 (por ejemplo, afatinib, lapatinib, trastuzumab y pertuzumab), inhibidores de ALK (por ejemplo, crizotinib, alectinib, entrectinib y brigatinib), inhibidores de ROS1 (por ejemplo, crizotinib, entrectinib, lorlatinib, ceritinib y merestinib), inhibidores de MEK (por ejemplo, trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, refametinib), inhibidores de RAS (KRas, HRas y/o NRas) (por ejemplo, MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510 y AZD4785), inhibidores de Bcr-Abl (por ejemplo, imatinib, dasatinib, nilotinib), inhibidores de FGFR1, 2 o 3 (por ejemplo, nintedanib), inhibidores de MET (por ejemplo, capmatinib), inhibidores de AXL (por ejemplo, sitravatinib), inhibidores de RET (por ejemplo, sunitinib y selpercatinib), inhibidores de ERK (por ejemplo, ulixertinib), inhibidores de Shp2 (por ejemplo, RLY-1971, RMC-4630, TNO155 y JAB-3068), inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, ABT-263, obatoclast, ABT-737 y navitoclax), inhibidores de mTOR (por ejemplo, everolimus y tacrolimus), inhibidores de Trk (por ejemplo, larotrectinib y entrectinib), inhibidores de puntos de control (por ejemplo, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y pidilizumab) u otras inmunoterapias (por ejemplo, anticuerpos monoclonales), inhibidores de PARP (por ejemplo, olaparib), inhibidores de PI3K (por ejemplo, buparlisib), inhibidores de BET (por ejemplo, GSK1210151A), inhibidores de Raf (por ejemplo, encorafenib), inhibidores de MCL-1 (por ejemplo, AZD5991), inhibidores de AKT (por ejemplo, miltefosina), inhibidores de PDK1 (por ejemplo, GSK 2334470), y otros agentes quimioterapéuticos como taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), agentes a base de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), agentes citotóxicos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, floxuridina, citarabina y gemcitabina), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, topotecán e irinotecán), inhibidores de la síntesis de ADN (por ejemplo, capecitabina (Xeloda®) y clorhidrato de gemcitabina (Gemzar®)), agentes alquilantes (por ejemplo, temozolomida (Temodar® y Temodal®), dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®), carmustina (BiCNU®), bendamustina (Treanda®) y lomustina (CeeNU®)) y agentes citotóxicos (por ejemplo, vincristina, citarabina y pemetrexed).

[0244] Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como osimertinib (AZD9291, merelectinib, TAGRISSO®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), cetuximab (ERBITUX®), necitumumab (PORTRAZZA®, IMC-11F8), neratinib (HKI-272, NERLYNX®), lapatinib (TYKERB®), panitumumab (ABX-EGF, VECTIBIX®), vandetanib (CAPRELSA®), rociletinib (CO-1686), olmutinib (OLITA®, HM61713, BI-1482694), naquotinib (ASP8273), nazartinib (EGF816, NVS-816), PF-06747775, icotinib (BPI-2009H), afatinib (BIBW 2992, GILOTTRIF®), dacomitinib (PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), avitinib (AC0010), AC0010MA EAI045, matuzumab (EMD-7200), nimotuzumab (h-R3, BIOMAB EGFR®), zalutumab, MDX447, depatuxizumab (mAb 806 humanizado, ABT-806), depatuxizumab mafodotina (ABT-414), ABT-806, mAb 806, canertinib (CI-1033), shikonina, derivados de la shikonina (por ejemplo, deoxishikonina, isobutirilshikonina, acetilshikonina, β,β -dimetilacrilshikonina y acetilalcanina), poziotinib (NOV120101, HM781-36B), AV-412, ibrutinib, WZ4002, brigatinib (AP26113, ALUNBRIG®), pelitinib (EKB-569), tarloxotinib (TH-4000, PR610), BPI-15086, Hemay022, ZN-e4, tesevatinib (KD019, XL647), YH25448, epitinib (HMPL-813), CK-101, MM-151, AZD3759, ZD6474, PF-06459988, varlintinib (ASLAN001, ARRY-334543), AP32788, HLX07, D-0316, AEE788, HS-10296, avitinib, GW572016, pirotinib (SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004, MAb-425, Modotuximab (TAB-H49), futuximab (992 DS), zalutumumab, KL-140, RO5083945, IMGN289, JNJ-61186372, LY3164530, Sym013, AMG 595, BDTX-189, avatinib, Disruptin, CL-387785, células T autólogas con EGFRBi y terapia CAR-T EGFR. En algunas modalidades, el agente terapéutico dirigido al EGFR se selecciona de osimertinib, gefitinib, erlotinib, afatinib, lapatinib, neratinib, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 o WZ4002.

[0245] Inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (receptor HER2) (también conocido como Neu, ErbB-2, CD340 o p185) como trastuzumab (por ejemplo, TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), pertuzumab (por ejemplo, PERJETA®), trastuzumab emtansina (T-DM1 o ado-trastuzumab emtansina, por ejemplo, KADCYLA®), lapatinib, KU004, neratinib (por ejemplo, NERLYNX®), dacomitinib (por ejemplo, VIZIMPRO®), afatinib (GILOTTRIF®), tucatinib (por ejemplo, TUKYSA™), erlotinib (por ejemplo, TARCEVA®), pirotinib, poziotinib, CP-724714, CUDC-101, sapitinib (AZD8931), tanespimicina (17-AAG), IPI-504, PF299, pelitinib, S-22261 1 y AEE-788.

[0246] En algunas modalidades, el inhibidor del FGFR se selecciona de infigratinib, AZD4547, erdafitinib (JNJ-42756493), nintedanib, dovitinib, ponatinib y TAS120.

[0247] En algunas modalidades, el inhibidor de ALK se selecciona de alectinib, crizotinib (XALKORI®), ceritinib, AP26113, ASP3026, TSR-011, PF-06463922, X-396 y CEP-37440.

[0248] En algunas modalidades, el inhibidor de ROS1 se selecciona de crizotinib (XALKORI®), ceritinib, lorlatinib, brigatinib, cabozantinib y repotrectinib.

[0249] En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR se selecciona de everolimus, tacrolimus rapamicina, perifosina y temsirolimus.

[0250] En algunas modalidades, el inhibidor de Trk se selecciona de larotrectinib, lestaurtinib y entrectinib.

[0251] En algunas modalidades, el inhibidor de RET se selecciona de sunitinib (Sutent®), selpercatinib (RETEVMO®), vandetanib (Caprelsa®), motesanib (AMG706), sorafenib, regorafenib y danusertib.

[0252] En algunas modalidades, el inhibidor de MET se selecciona de capmatinib, tepotinib, savolitinib, crizotinib, cabozantinib, tivantinib, bozitinib, merestinib, glesatinib, sitravatinib, onartuzumab y emibetuzumab.

[0253] En algunas modalidades, el inhibidor de AXL se selecciona de sitravatinib, bemcentinib, dubermatinib, DS-1205, SLC-391, INCB081776, ONO-7475 y BA3011.

[0254] En algunas modalidades, el inhibidor de Shp2 se selecciona de TNO155, BBP-398, JAB-3068, RMC-4360 y RLY-1971.

[0255] En algunas modalidades, el inhibidor de RAF es un inhibidor de BRAF, como vemurafenib (ZELBORAF®), dabrafenib (TAFINLAR®), encorafenib (BRAFTOVI®), BMS-908662, sorafenib, LGX818, PLX3603, RAF265, RO5185426, GSK2118436, ARQ 736, GDC-0879, PLX-4720, AZ304, PLX-8394, HM95573, RO5126766 y LXH254.

[0256] En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K se selecciona de buparlisib (BKM120), alpelisib (BYL719), WX-037, copanlisib (ALIQOPA®, BAY80-6946), dactolisib (NVP-BEZ235, BEZ-235), taselisib (GDC-0032, RG7604), sonolisib (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, pictilisib (GDC-0941), pilaralisib (XL147, SAR245408), gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), serabelisib (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, apitolisib (GDC-0980), omipalisib (GSK2126458, GSK458), voxalisib (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, wortmanina, LY294002, PI-103, rigosertib, XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319 y GSK2636771.

[0257] En algunas modalidades, el inhibidor de AKT se selecciona de miltefosina (IMPADIVO®), wortmanina, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363, ipatasertib (GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, uprosertib, afuresertib, DC120, MK-2206, edelfosina, miltefosina, perifosina, erucilfosfolina, erufosina, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, tricitiribina, API-1, ARQ092, BAY 1125976, ácido 3-oxo-tirucálico, lactoquinomicina, GSK2141795, ONC201, tricitiribina, A674563 y AT7867.

[0258] En algunas modalidades, el inhibidor de MEK se selecciona de trametinib (MEKINIST®), cobimetinib (COTELLIC®), binimetinib (MEKTOVI®), selumetinib (AZD6244), PD0325901, MSC1936369B, SHR7390, TAK-733, RO5126766, CS3006, WX-554, PD98059, CI1040 (PD184352) e hipotemicina.

[0259] En algunas modalidades, el inhibidor de ERK se selecciona de FRI-20 (ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE (B3CD, bromoacetoxicalcidiol), FR-180204, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-136, AZ-13767370, BL-EI-001, LY-3214996, LTT-462, KO-947, MK-8353 (SCH900353), SCH772984, ulixertinib (BVD-523), CC-90003, GDC-0994 (RG-7482), ASN007, FR148083, 5-7-Oxozeaenol, 5-iodotubercidina, GDC0994 y ONC201.

[0260] En algunas modalidades, los inhibidores de PARP incluyen olaparib (LYNPARZA®), talazoparib, rucaparib, niraparib, veliparib, BGB-290 (pamiparib),

CEP 9722, E7016, iniparib, IMP4297, NOV1401, 2X-121, ABT-767, RBN-2397, BMN 673, KU-0059436 (AZD2281), BSI-201, PF-01367338, INO-1001 y JPI-289.

[0261] En algunas modalidades, el inhibidor de RAS es MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849.

[0262] En algunas modalidades, el inhibidor de PDK-1 se selecciona de GSK 2334470, JX06, SNS-510 y AR-12.

[0263] En algunas modalidades, el inhibidor de BET se selecciona de GSK1210151A, GSK525762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, olinona, RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1 y MS645.

[0264] En algunas modalidades, el inhibidor de MCL-1 es AZD5991.

[0265] En algunas modalidades, el inhibidor de la familia de proteínas Bcl-2 se selecciona de ABT-263, tetrocarcina A, antimicina, gosipol ((-)-BL-193), obatoclax, HA14-1, oblimersen (Genasense®); ácido acético (-)-Gosipol (AT-101); ABT-737 y navitoclax.

[0266] En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa Bcr/Abl se selecciona de imatinib (Gleevec®), inilotinib, nilotinib (Tasigna®), dasatinib (BMS-345825), bosutinib (SKI-606), ponatinib (AP24534), bafetinib (INNO406), danusertib (PHA-739358), AT9283, saracatinib (AZD0530) y PF-03814735.

[0267] En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control se selecciona de ipilimumab (YERVOY®), pembrolizumab (KEYTRUDA®), nivolumab (OPDIVO®), cemiplimab (LIBTAYO®), atezolizumab (TECENTRIQ®), avelumab (BAVENCIO®), durvalumab (IMFINZI®), IMP701 (LAG525), CPI-444, MBG453, enoblituzumab, JNJ-61610588 e indoximod. Véase, por ejemplo, Marin-Acevedo, et al., *J Hematol Oncol.* 11: 39 (2018).

[0268] En algunas modalidades, la otra inmunoterapia es una terapia de anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal). En algunas modalidades, el tratamiento con anticuerpos se selecciona de bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumumab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbix®), oregovomab, dinutuximab (Unituxin®), obinutuzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675,206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab y amatuximab.

[0269] En algunas modalidades, los otros agentes quimioterapéuticos se seleccionan de una antraciclina, un agente alquilante, un taxano, un agente a base de platino, eribulina (HALAVEN™), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la topoisomerasa, un inhibidor de la síntesis de ADN y agentes citotóxicos.

[0270] En algunas modalidades, el taxano se selecciona de paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, abraxane y taxotere.

[0271] En algunas modalidades, la antraciclina se selecciona de daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina y combinaciones de estas.

[0272] En algunas modalidades, el agente a base de platino se selecciona de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, nedplatino, tetranitrato de triplatino, fenantriplatino, picoplatino y satraplatino.

[0273] En algunas modalidades, el inhibidor de la farnesil transferasa se selecciona de lonafarnib, tipifarnib, BMS-214662, L778123, L744832 y FTI-277.

[0274] En algunas modalidades, el inhibidor de la topoisomerasa es un inhibidor de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán (Camptosar®), topotecán (Hycamtin®) y 7-etil-10-hidroxicampotecina (SN38)) o un inhibidor de la topoisomerasa II (por ejemplo, etopósido (Toposar®, VePesid® y Etopophos®), tenipósido (VM-26, Vumon®) y taflupósido).

[0275] En algunas modalidades, el inhibidor de la síntesis de ADN se selecciona de capecitabina (Xeloda®), clorhidrato de gemcitabina (Gemzar®), nelarabina (Arranon® y Atriance®) y sapacitabina.

[0276] En algunas modalidades, el agente alquilante se selecciona de temozolomida (Temodar® y Temodal®), dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®), melfalán (Alkeran®), altretamina (Hexalen®), carmustina (BiCNU®), bendamustina (Treanda®), busulfán (Busulfex® y Myleran®), lomustina (CeeNU®), clorambucil (Leukeran®), ciclofosfamida (Cytosan® y Neosar®), dacarbazina (DTIC-Dome®), altretamina (Hexalen®), ifosfamida (Ifex®), prednumustina, procarbazona (Matulane®), mecloretamina (Mustargen®), estreptozocina (Zanosar®) y tiotepa (Thiopex®).

[0277] En algunas modalidades, el agente citotóxico se selecciona de bleomicina, citarabina, dacarbazina, metotrexato, mitomicina C, pemetrexed y vincristina.

[0278] También se proporciona en la presente (i) una combinación farmacéutica para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (b) al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales de ejemplo descritos en la presente o conocidos en la técnica), y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, y del agente terapéutico adicional son conjuntamente eficaces para tratar el cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; (iii) el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un envase o producto comercial que comprende dicha combinación como preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a la vía de Ras.

[0279] El término “combinación farmacéutica”, como se utiliza en la presente, se refiere a una terapia farmacéutica que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente quimioterapéutico), se administran

simultáneamente a un sujeto en forma de una única composición o dosis. El término “combinación no fija” significa que un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente quimioterapéutico) se formulan como composiciones o dosificaciones separadas de tal manera que pueden administrarse a un sujeto que lo necesite de forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el organismo del sujeto. Estos también se aplican a las terapias combinadas, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[0280] En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, y (b) un agente terapéutico adicional, en donde el compuesto de Fórmula (I) y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional son conjuntamente eficaces para tratar el cáncer. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosis separadas. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjuntamente eficaces, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosis combinada. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a la vía de Ras.

[0281] En consecuencia, también se proporcionan en la presente métodos para inhibir, prevenir, ayudar en la prevención, o disminuir los síntomas de metástasis de un cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. Tales métodos pueden utilizarse en el tratamiento de uno o más de los cánceres descritos en la presente. Véanse, por ejemplo, la publicación estadounidense n.º 2013/0029925; la publicación internacional n.º WO 2014/083567; y la patente estadounidense n.º 8.568.998. Véanse también, por ejemplo, Hezam K et al., *Rev Neurosci* 26 de enero de 2018;29:93-98; Gao L, et al., *Pancreas* enero de 2015;44:134-143; Ding K et al., *J Biol Chem* 6 de junio de 2014; 289:16057-71; y Amit M et al., *Oncogene* 8 de junio de 2017; 36:3232-3239. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a la vía de Ras. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se utiliza en combinación con una terapia adicional u otro agente terapéutico, como los descritos en la presente.

[0282] El término “metástasis” es un término conocido en la técnica y significa la formación de un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un sitio distante

de un tumor primario en un sujeto, donde el tumor adicional incluye las mismas células cancerosas o unas similares a las del tumor primario.

[0283] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a la vía de Ras, que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto con un cáncer asociado a la vía de Ras, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a la vía de Ras. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a la vía de Ras que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a la vía de Ras. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a la vía de Ras puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer similar o el mismo cáncer asociado a la vía de Ras que no ha recibido tratamiento o ha recibido un tratamiento diferente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de la composición farmacéutica.

[0284] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a Ras, que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto con un cáncer asociado a Ras, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a Ras. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a Ras que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a Ras. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a Ras puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer similar o el mismo cáncer asociado a Ras que no ha recibido tratamiento o ha recibido un tratamiento diferente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de la composición farmacéutica.

[0285] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a KRas que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto con un cáncer asociado a KRas, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a KRas. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a KRas que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a KRas. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a KRas puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer similar o el mismo cáncer asociado a KRas que no ha recibido tratamiento o ha recibido un tratamiento diferente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de la composición farmacéutica.

[0286] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a HRas que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto con un cáncer asociado a HRas, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a HRas. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a HRas que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a HRas. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a HRas puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer similar o el mismo cáncer asociado a HRas que no ha recibido tratamiento o ha recibido un tratamiento diferente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de la composición farmacéutica.

[0287] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un

cáncer asociado a NRas que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto con un cáncer asociado a NRas, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a NRas. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a NRas que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a NRas. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a NRas puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer similar o el mismo cáncer asociado a NRas que no ha recibido tratamiento o ha recibido un tratamiento diferente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de la composición farmacéutica.

[0288] También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a SOS1 que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto con un cáncer asociado a SOS1, y administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a SOS1. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a SOS1 que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a SOS1. La disminución del riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en un sujeto que tiene un cáncer asociado a SOS1 puede compararse con el riesgo de desarrollar una metástasis o una metástasis adicional en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer similar o el mismo cáncer asociado a SOS1 que no ha recibido tratamiento o ha recibido un tratamiento diferente. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona de MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 y MRTX-849. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado una o más dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de la composición farmacéutica.

[0289] La frase “riesgo de desarrollar una metástasis” se refiere al riesgo de que un sujeto que tiene un tumor primario desarrolle un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un lugar distante del tumor primario en un sujeto durante un período de tiempo determinado, donde el tumor adicional incluye las mismas células

cancerosas o similares que el tumor primario. En la presente se describen métodos para reducir el riesgo de desarrollar una metástasis en un sujeto que tiene un cáncer.

[0290] La frase “riesgo de desarrollar metástasis adicionales” significa el riesgo de que un sujeto que tiene un tumor primario y uno o más tumores adicionales en sitios distantes del tumor primario (donde el uno o más tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas que el tumor primario o similares) desarrolle uno o más tumores adicionales distantes del tumor primario, donde los tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas que el tumor primario o similares. En la presente se describen métodos para reducir el riesgo de desarrollar metástasis adicionales.

[0291] El tratamiento de un sujeto con cáncer con un inhibidor multikinasa (MKI) o un inhibidor de una cinasa específica (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF, un inhibidor de RET o un inhibidor de RAS) puede provocar la desregulación de un gen de la vía de Ras, una proteína de la vía de Ras, o la expresión, actividad o nivel de estos en el cáncer. Véanse, por ejemplo, Bhinge et al., *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang et al., *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017; y Lopez-Delisle et al., doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018.

[0292] El tratamiento de un sujeto que tiene cáncer con un inhibidor de SOS1 en combinación con un inhibidor multikinasa o un inhibidor de cinasa específico de diana (por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF, un inhibidor de RET o un inhibidor de RAS) puede tener una mayor eficacia terapéutica en comparación con el tratamiento del mismo sujeto o de un sujeto similar con el inhibidor de SOS1 como monoterapia, o el inhibidor multikinasa o el inhibidor de cinasa específico de diana como monoterapia. Véase, por ejemplo, Tang et al., doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod. Pathol.* 2017; Andreucci et al., *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor et al., *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017; y Kato et al., *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017.

[0293] En la presente se describen métodos para tratar a un sujeto que tiene cáncer (por ejemplo, cualquiera de los tipos de cáncer descritos en la presente) y al que se le ha administrado previamente un inhibidor multikinasa (IKM) o un inhibidor de la cinasa específico de diana (por ejemplo, un inhibidor de Ras, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ALK, un inhibidor de ROS1, un inhibidor de MET, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de RAF, un inhibidor de RET o un inhibidor de RAS) (por ejemplo, como monoterapia) que incluyen: administrar al sujeto (i) una dosis eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como monoterapia, o (ii) una dosis eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una dosis eficaz del MKI administrado previamente o del inhibidor de la cinasa específico de diana administrado previamente.

[0294] También se proporciona un método para inhibir la actividad de SOS1 en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, el contacto se realiza *in*

vitro. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene una célula de mamífero con actividad de SOS1. En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es cualquier cáncer descrito en la presente. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a la vía de Ras.

[0295] También se proporciona un método para inhibir la actividad de Ras en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene una célula de mamífero con actividad de Ras. En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es cualquier cáncer descrito en la presente. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a la vía de Ras.

[0296] También se proporciona un método para inhibir una interacción proteína-proteína SOS1-Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas) en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene una célula de mamífero con interacción proteína-proteína SOS1-Ras (por ejemplo, KRas, HRas y/o NRas). En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es cualquier cáncer descrito en la presente. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a la vía de Ras.

[0297] También se proporciona un método para inhibir la actividad de la vía de Ras en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula de mamífero con un compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vitro*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto se realiza *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene una célula de mamífero con actividad de la vía de Ras. En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es cualquier cáncer descrito en la presente. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a la vía de Ras.

[0298] Como se usa en la presente, el término “poner en contacto” hace referencia a unir los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” una proteína SOS1 con un compuesto proporcionado

en la presente incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente a un sujeto, como un ser humano, que tenga una proteína SOS1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contenga una preparación celular o purificada de mamífero que contenga la proteína SOS1.

[0299] También se proporciona en la presente un método de inhibición de la proliferación de células de mamífero, *in vitro* o *in vivo*, el método comprende poner en contacto una célula de mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

[0300] La frase “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno asociado a la vía de Ras (como un cáncer asociado a la vía de Ras), (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente. La cantidad de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto en particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del sujeto que necesita tratamiento, pero puede, no obstante, determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

[0301] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula (I), incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de vías, dependiendo de si se busca un tratamiento sistémico o local y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluida la transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas de mucosa incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosificación formulada para la administración una vez al día o dos veces al día (BID). La administración parenteral incluye una inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis de bolo única, o puede ser, por ejemplo, mediante bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o convenientes.

[0302] También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, una composición farmacéutica preparada utilizando un

compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al preparar las composiciones proporcionadas en la presente, el ingrediente activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, un sobre, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles envasados. En algunas modalidades, la composición está formulada para administración oral. En algunas modalidades, la composición es una formulación oral sólida. En algunas modalidades, la composición se formula en forma de comprimido o cápsula.

[0303] También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el ingrediente activo puede prepararse al mezclar íntimamente el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede tomar una variedad de formas que dependen de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). En algunas modalidades, la composición es una composición oral sólida.

[0304] Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Estadounidense y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

[0305] Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, vol. 1-3, editado por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, vol. 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, vol. 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

[0306] Para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen, entre otros, almidón, gelatina, azúcares naturales

como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias, tales como azúcares, o recubrirse de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador normalmente consistirá en agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables mediante el uso de portadores acuosos junto con aditivos apropiados. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz tal como se describe en la presente.

[0307] Las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosis contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del principio activo. El término “forma farmacéutica unitaria” se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros sujetos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0308] En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo.

[0309] En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente contienen aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 80 mg o aproximadamente 160 mg del principio activo.

[0310] En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg del principio activo.

[0311] La dosis diaria del compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de este puede variar en un amplio intervalo de 1,0 a 10.000 mg por humano adulto al día, o superior, o cualquier intervalo dentro de esto. Para administración oral, las composiciones se suministran preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 160, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier intervalo dentro de este. Preferiblemente, el intervalo es de 0,5 a 500 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier otro intervalo. En un ejemplo, el intervalo puede ser de aproximadamente

0,1 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier cantidad o intervalo dentro de este. En otro ejemplo, el intervalo puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15,0 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier intervalo dentro de este. En otro ejemplo, el intervalo puede ser de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier cantidad dentro de este intervalo. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día o en una dosis única diaria.

[0312] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas que deben administrarse. Se entenderá, por lo tanto, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada generalmente por un médico, y variará según las circunstancias relevantes, incluido el modo de administración, el compuesto real administrado, la concentración de la preparación, la afección que se tratará y el avance del estado de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que está siendo tratado, incluida la respuesta del sujeto, la edad, el peso, la dieta, el tiempo de administración y la gravedad de los síntomas del sujeto, darán lugar a la necesidad de ajustar las dosis.

[0313] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado en la presente puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, o de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. En algunas modalidades, tal administración puede ser una vez al día o dos veces al día (BID).

[0314] Un experto en la técnica reconocerá que tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* que utilizan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno determinado.

[0315] Un experto en la técnica reconocerá, además, que los ensayos clínicos en humanos, incluidos los primeros estudios en humanos, los ensayos con variación de dosis y de eficacia, en sujetos sanos y/o que padecen un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica clínica y médica.

[0316] Se proporcionan en la presente kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la vía de Ras, como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., que serán evidentes para los expertos en la técnica. También

pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como insertos o como marcadores, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

EJEMPLOS

[0317] Abreviaturas

°C = grados Celsius

¹H NMR = espectro de resonancia magnética nuclear de protones

ACN o MeCN = acetonitrilo

AcOH = ácido acético

Boc = terc-butoxicarbonilo

con. = concentrado

d = doblete

DAST = Trifluoruro de dietilaminosulfuro

DCM = diclorometano

DIPEA o DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMF-DMA = dimetilformamida dimetilacetal

DMSO = dimetilsulfóxido

DPPA = difenilfosforil azida

EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Et = etilo

EtOAc o EA = acetato de etilo

EtOH = etanol

ESI = ionización por electropulverización

g = gramo(s)

HATU = hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido, hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio

h = hora(s)

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

IPA = 2-propanol

LCMS = cromatógrafo líquido-espectro de masas

M = masa

MTBA = éter metil tert-butílico

m/z = relación masa/carga

Me = metilo

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

MeONa = metóxido de sodio

mg = miligramo(s)

ml = mililitro

mmol = millimol/es

mol = mol(es)

MS = espectro de masas

NBS = N-bromosuccinimida

obs. = observado
Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II)
Pd(dppf)Cl₂ = dicloruro de (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)
PE = éter de petróleo
ppm = partes por millón
ta = temperatura ambiente
s = singlete
SPhos-Pd-G3 = metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
Tf = trifluorometanosulfonilo
T3P = Anhídrido propilfosfónico
t = triplete
TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
TEA = trietilamina
TFA = ácido trifluoroacético
THF = tetrahidrofurano
TLC = cromatografía de capa fina
UPCC = Cromatografía de convergencia de ultra rendimiento

Materiales y métodos

[0318] Los compuestos proporcionados en la presente, incluidas las sales de estos, pueden prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquier variedad de vías sintéticas posibles.

[0319] Las reacciones para preparar los compuestos proporcionados en la presente pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o productos en las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción determinada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, el experto puede seleccionar los disolventes adecuados para dicha etapa.

[0320] La preparación de los compuestos proporcionados en la presente puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, así como la selección de los grupos protectores apropiados, pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en *Protecting Group Chemistry*, 1.^a ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5.^a ed., Wiley-Interscience Publication, 2001; y Petursson, S. et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997).

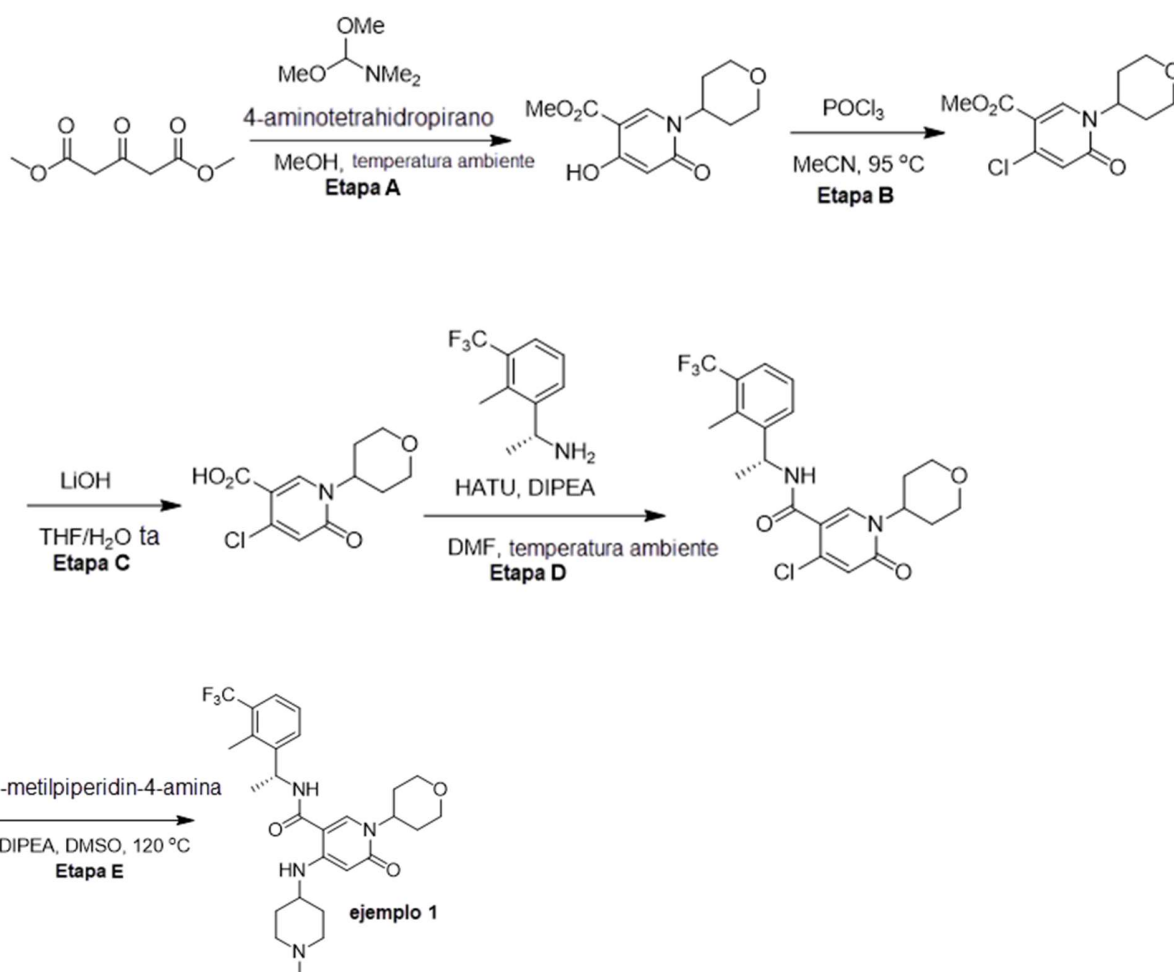
[0321] Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o mediante

métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante diferentes métodos, que incluyen la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (*"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization"* K.F. Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 6(6), 874 (2004), cromatografía de sílice en fase normal y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

[0322] Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o mediante métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante diferentes métodos, que incluyen la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (*"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization"* K.F. Blom, et al., *J. Combi. Chem.* 6(6), 874 (2004), cromatografía de sílice en fase normal y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

[0323] Todos los disolventes y reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin más purificación, a menos que se indique lo contrario. Los disolventes anhidros se compraron y utilizaron tal como se suministraron. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía de capa fina (TLC), visualizando con una lámpara UV (254 nm) y tinción con KMnO_4 . Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Neo 400M que funcionaba a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) a partir de la resonancia del tetrametilsilano en el disolvente indicado. Los espectros de masas en cromatografía líquida se tomaron con el espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Agilent 1260-6125B utilizando una columna Welch Biomate (C18, 2,7 μm , 4,6*50 mm) o el sistema Waters clase H SQD2. La detección se realizó mediante DAD (254 nm y 210 nm y 280 nm). La HPLC quiral se realizó en el sistema Waters Acquity UPC2 bajo contención de base en Daicel Chiralpak AD-H (5 μm , 4,6*250 mm), Daicel chiralpak OD-H (5 μm , 4,6*250 mm), Daicel chiralpak IG-3 (3 μm , 4,6*150 mm), Chiral Technologies Europe AD-3 (3 μm , 3,0*150 mm) y Trefoil TM Technology Trefoil TM AMY1 (2,5 μm , 3,0*150 mm) u otras columnas especificadas. La detección se realizó mediante DAD (254 nm). La HPLC preparativa se realizó en el sistema GILSON Trilution LC utilizando una columna Welch XB-C18 (5 μm , 21,2*150 mm). La cromatografía rápida se realizó en el sistema Biotage Isolera Prime utilizando columnas rápidas Welch WelFlash (40-63 μm). Los compuestos sintetizados tienen todos una pureza $\geq 95\%$, salvo que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 4-hidroxi-6-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxilato de metilo

[0324] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (7,83 g, 44,9 mmol, 6,6 ml) en MeOH (30 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (6,43 g, 53,9 mmol, 7,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-aminotetrahidropirano (5,00 g, 49,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto del título (3,6 g, 31 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 254,1[M+H]⁺.

Etapa B: 4-cloro-6-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxilato de metilo

[0325] A una solución de 4-hidroxi-6-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,9 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (32,7 g, 213 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 6 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice para obtener el compuesto del título (960 mg, 45 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ 272,1/274,1 [M+H]⁺.

Etapa C: ácido 4-cloro-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

[0326] Una solución de 4-cloro-6-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,36 mmol) y LiOH (264 mg, 11,0 mmol) en THF (15,0 ml) y H₂O (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (100 ml) y el pH se ajustó a ~3. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó en Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,82 g, bruto). Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 258,1 [M+H]⁺.

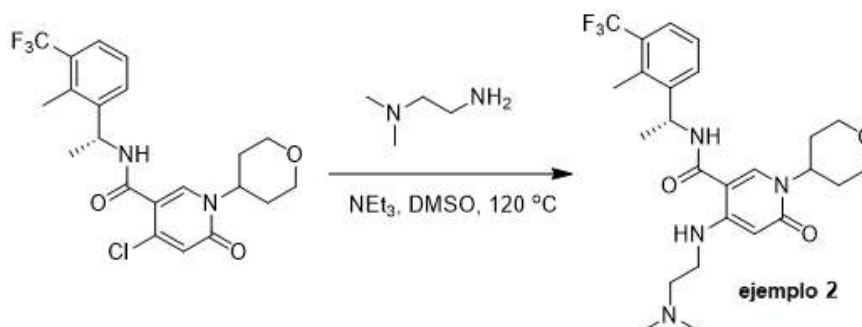
Etapa D: (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0327] A una solución de ácido 4-cloro-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (1,80 g, bruto, supuesto 7,0 mmol) en DMF (50 ml) se añadió HATU (4,0 g, 10,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadieron (R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (2,10 g, 10,5 mmol) y DIPEA (2,70 g, 20,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-6 % en DCM) para obtener el compuesto del título (3,0 g). MS obs. (ESI+) $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ 443,5/445,2 [M+H]⁺.

Etapa E: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplo 1):

[0328] A una solución de (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (206 mg, 0,47 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (80 mg, 0,70 mmol) en DMSO (4,2 ml) se añadió trietilamina (142 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó en un vial sellado en un reactor de microondas a 120 °C durante 10 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 20-30 % en DCM) para obtener el compuesto del título (150 mg, 61 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 521,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,75 (1H), 8,12 (2H), 7,71 (1H), 7,59 (1H), 7,43 (1H), 5,34 (1H), 5,26 (1H), 4,86 (1H), 4,02 (2H), 3,47 (2H), 3,22 (1H), 2,56 (2H), 2,46 (3H), 2,13 (3H), 2,05 (4H), 1,83 (2H), 1,66 (2H), 1,45 (3H), 1,41 – 1,27 (2H).

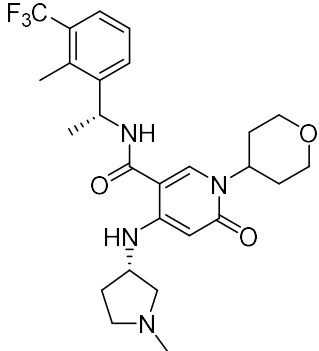
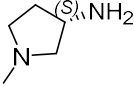
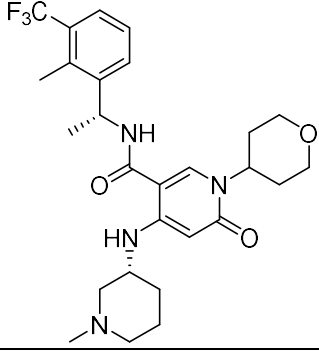
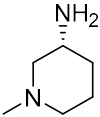
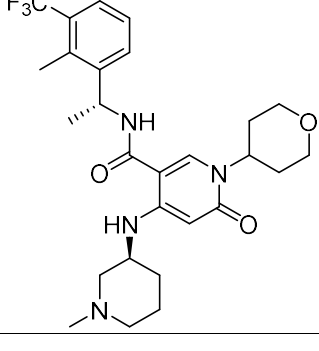
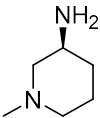
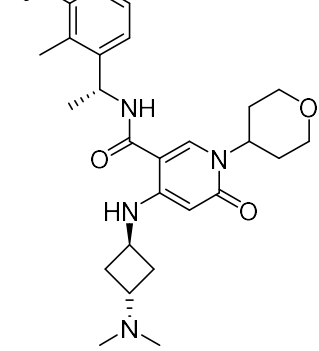
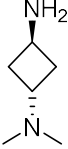
Ejemplo 2: (R)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0329] A una solución de (*R*)-4-cloro-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (67 mg, 0,15 mmol) y *N,N'*-dimetiletil-1,2-diamina (20 mg, 0,23 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió trietilamina (46 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó en un tubo sellado en un reactor de microondas durante 6 h a 120 °C. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (4*30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 5-10 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (MeCN/NH₄HCO₃ acuoso al 0,1 %) para obtener (*R*)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (19,7 mg, 26 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 495,2 (*M*+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,71 (1H), 8,07 (2H), 7,71 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,32 (1H), 5,21 (1H), 4,86 (1H), 4,02 (2H), 3,47 (2H), 3,04 (2H), 2,46 (3H), 2,38 (2H), 2,11 (6H), 2,05 (2H), 1,65 (2H), 1,45 (3H).

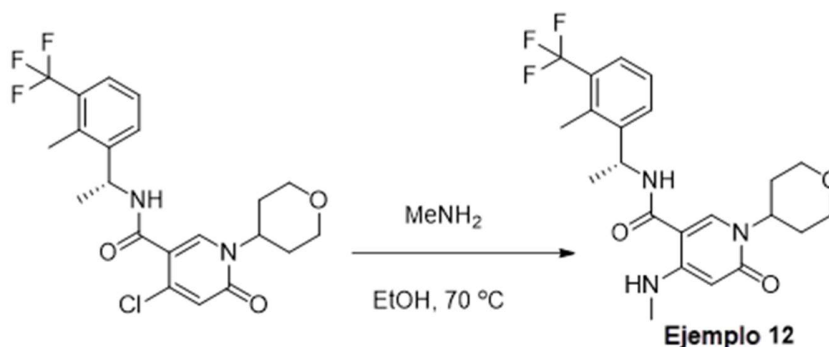
[0330] Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse de forma análoga al ejemplo 2 comenzando con (*R*)-4-cloro-*N*-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y variando el reactivo de amina utilizado.

Número de ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre	Reactivo de amina utilizado	MS obs. (ESI+) [<i>M</i> +H] ⁺
3		N-((<i>R</i>)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((<i>R</i>)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		507,2

4		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((S)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		507,2
5		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((R)-1-metilpiperidin-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		521,2
6		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((S)-1-metilpiperidin-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		521,2
7		4-(((1r,3R)-3-(dimetilamino)ciclobutil)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		521,2

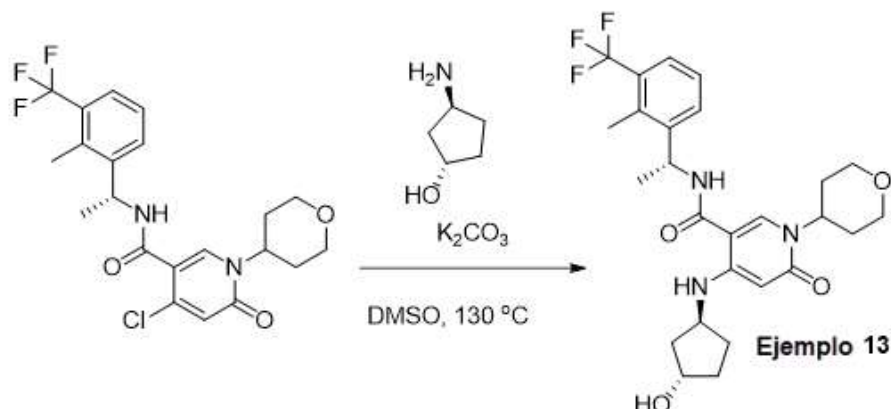
8		(R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		507,5
9		(R)-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		509,6
10		(R)-4-(((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		518,2
11		(R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-4-(((tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		547,3

Ejemplo 12: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(metilamino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



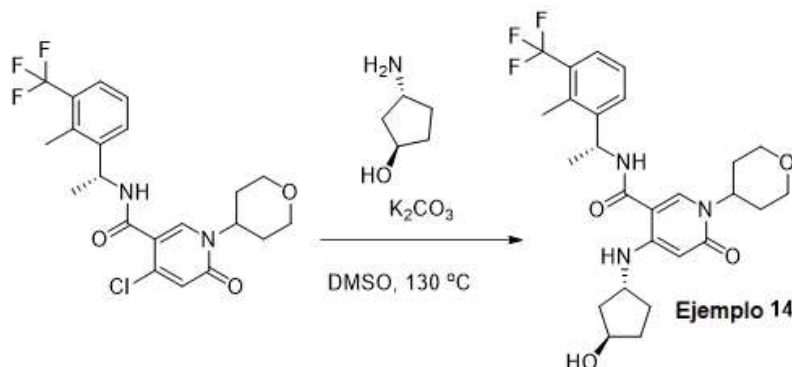
[0331] A un matraz de fondo redondo, se añadieron (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (35 mg, 0,079 mmol) y metilamina (33 % en EtOH, 1 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/ NH_4CO_3 al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (20,3 mg, 58 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 438,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13: 4-(((1S,3S)-3-hidrox ciclopentil)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



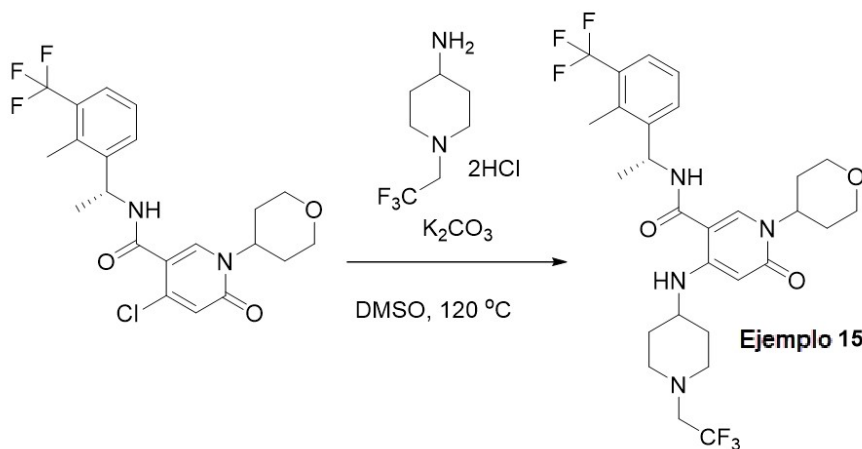
[0332] A una mezcla de (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron (1S,3S)-3-aminociclopentanol (11,4 mg, 0,11 mmol) y carbonato de potasio (46,8 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h en microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (6 ml). La mezcla orgánica se lavó con H_2O (4 ml x 3) y salmuera (4 ml x 3), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo: NH_4HCO_3 al 0,1 % en agua = 10 % a 95 %) para proporcionar el compuesto del título (15,8 mg, 28 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 508,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (1H), 8,12 (2H), 7,70 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,31 (1H), 5,19 (1H), 4,87 (1H), 4,56 (1H), 4,16 (1H), 4,02 (2H), 3,78 (1H), 3,48 (2H), 2,45 (3H), 2,17–1,98 (3H), 1,93 (1H), 1,87–1,74 (1H), 1,66 (2H), 1,50 (1H), 1,44 (3H), 1,33–1,25 (1H).

Ejemplo 14: 4-(((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



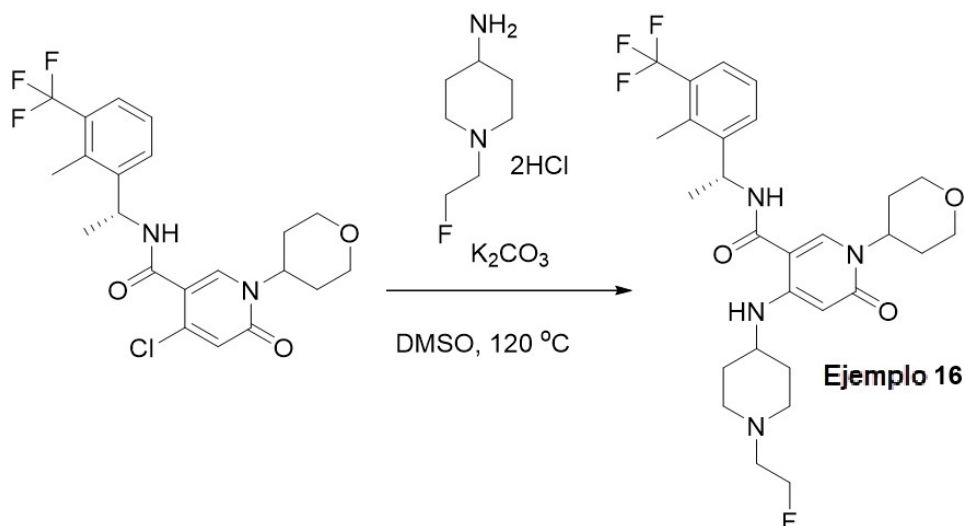
[0333] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del **ejemplo 13** utilizando (1R,3R)-3-aminociclopentanol en lugar de (1S,3S)-3-aminociclopentanol. MS obs. (ESI+) 508,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



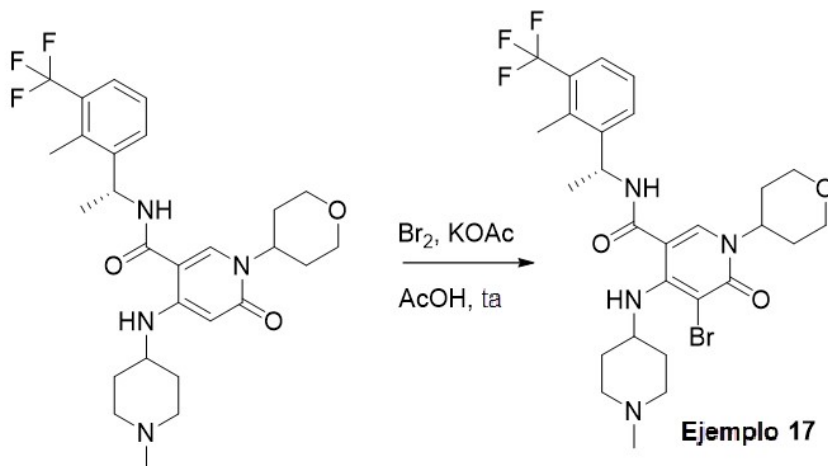
[0334] Se disolvieron diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (57,60 mg, 0,23 mmol) y carbonato de potasio (62,4 mg, 0,45 mmol) en DMSO (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó a 120 °C durante 24 h. A continuación, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 0 %-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (6,30 mg, 4 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 589,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: (R)-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0335] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del **ejemplo 15** utilizando diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperidin-4-amina. MS obs. (ESI+) 553,7 [M+H]⁺.

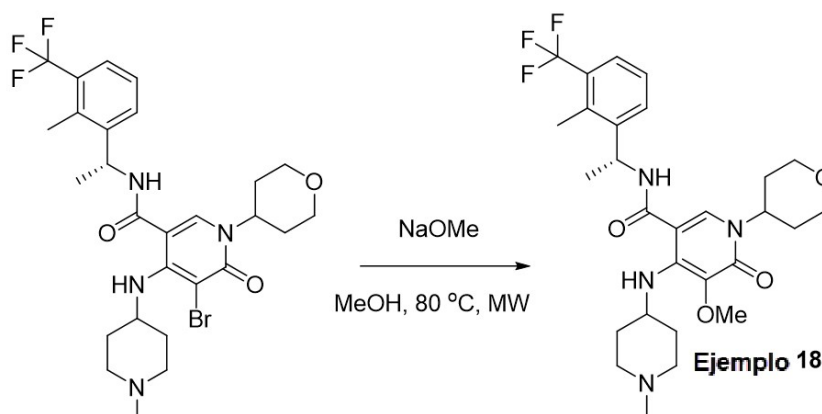
Ejemplo 17: (R)-5-bromo-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0336] A una solución de (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (200 mg, 0,38 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió bromo molecular (92 mg, 0,57 mmol) y acetato de potasio (57 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con

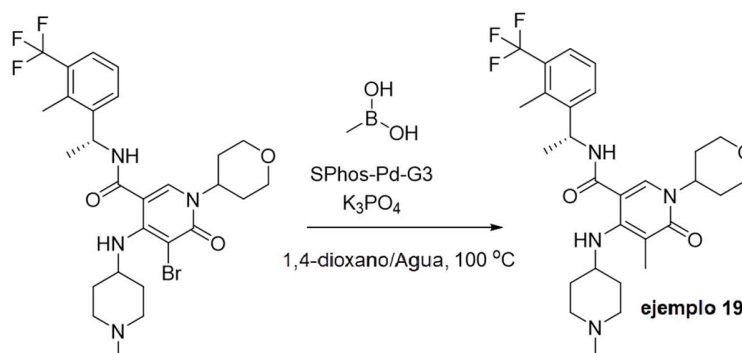
DCM:MeOH 10:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 53 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 599,2/601,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18: (R)-5-metoxi-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0337] A una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (40 mg, 0,066 mmol) en MeOH (3,0 ml) se añadió metóxido de sodio (72 mg, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó en un tubo sellado en un reactor de microondas a 80 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 2 % en DCM) para obtener el compuesto del título (7,0 mg, 18 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

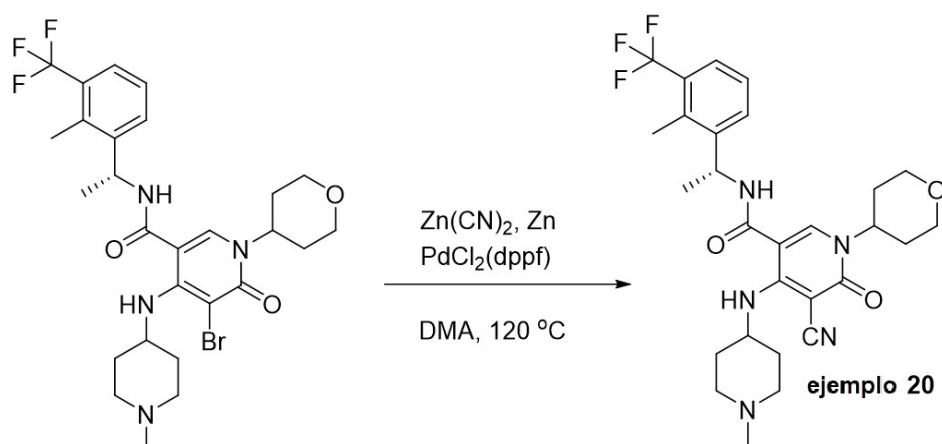
Ejemplo 19: (R)-5-metil-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0338] A una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (40 mg, 0,066 mmol) en agua (0,2 ml) y 1,4-dioxano (0,8 ml) se añadió SPhos-Pd-G3 (10,4 mg, 0,013 mmol) y ácido metilborónico (12 mg, 0,2 mmol)

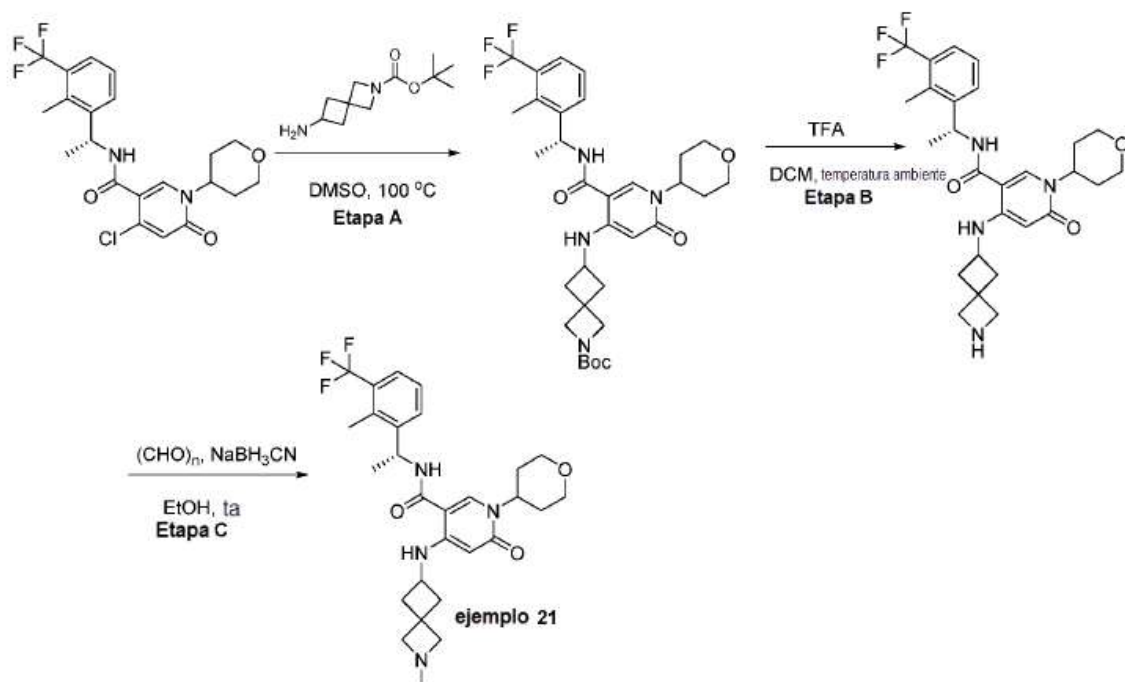
a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 10 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (2,25 mg, 6 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 535,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: (R)-5-ciano-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



[0339] A una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, 0,08 mmol) en N,N-dimetilacetamida (0,99 ml) se añadió cianuro de zinc (29,3 mg, 0,25 mmol), zinc en polvo (0,5 mg, 0,08 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,025 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (4 mg, 9 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 546,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: (R)-4-((2-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (R)-6-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

[0340] Una mezcla de (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) y 6-amino-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (71 mg, 0,34 mmol) en DMSO (1 ml) se selló en un tubo de microondas y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM) para obtener el compuesto del título (65 mg, 93 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 619,7 (M+H)⁺.

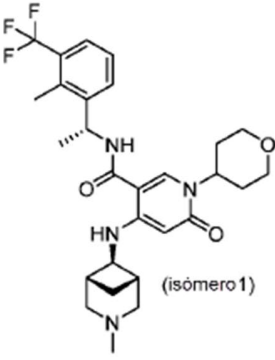
Etapa B: (R)-4-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

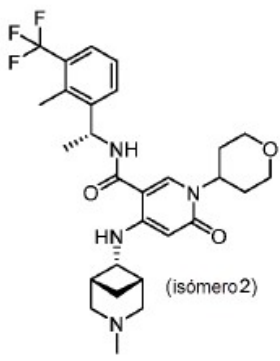
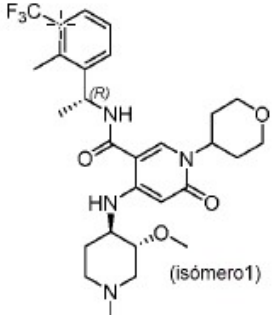
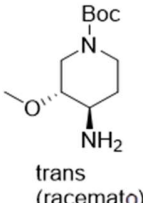
[0341] Una mezcla de (R)-6-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,11 mmol) en TFA (5,0 ml) y DCM (5,0 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla resultante se ajustó a pH~10 con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (48 mg, bruto). Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 519,6 (M+H)⁺.

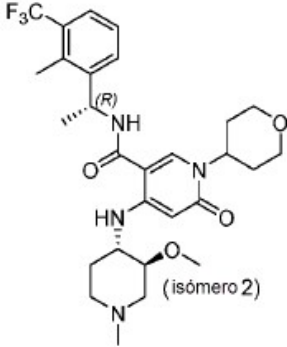
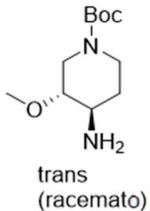
Etapa C: (R)-4-((2-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

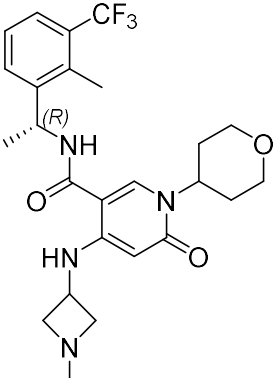
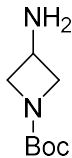
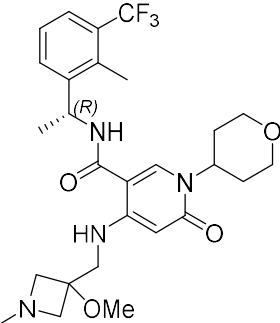
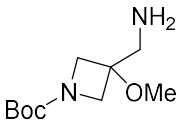
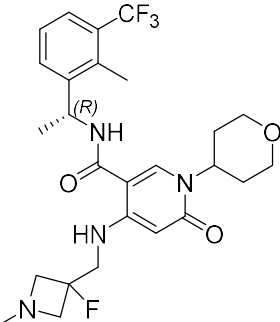
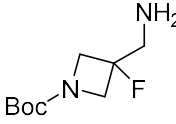
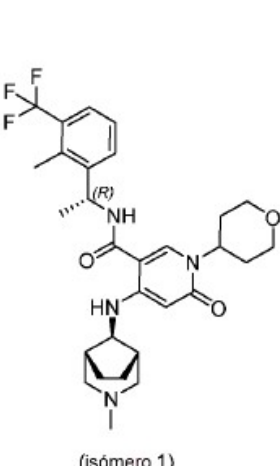
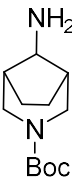
[0342] Una mezcla de (R)-4-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (48 mg, bruto, supuesto 0,09 mmol), paraformaldehído (27 mg) y cianoborohidruro de sodio (29 mg, 0,46 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (24 mg, 50 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 533,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (1H), 8,21 (1H), 8,15 (1H), 7,70 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,36 – 5,24 (1H), 5,13 (1H), 4,85 (1H), 4,02 (4H), 3,86 (2H), 3,76 – 3,66 (1H), 3,47 (2H), 2,74 – 2,57 (5H), 2,46 (3H), 2,03 (4H), 1,65 (2H), 1,45 (3H).

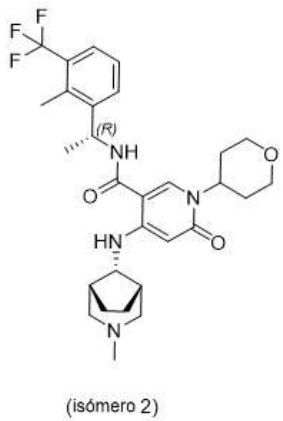
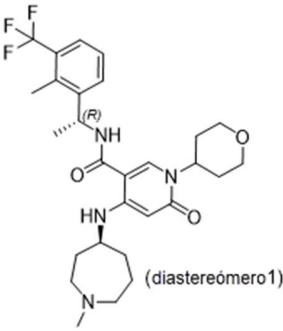
[0343] Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse de forma análoga al ejemplo 21 (etapas A-C) comenzando con (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y modificando el reactivo de amina utilizado en la etapa A.

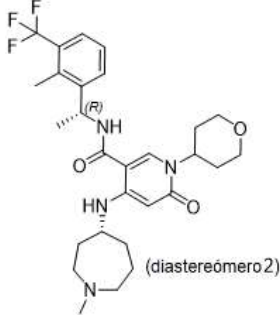
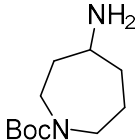
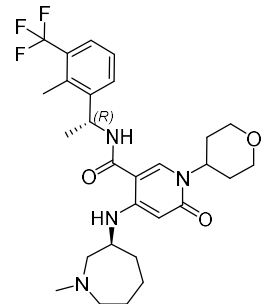
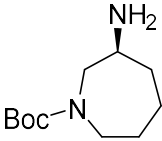
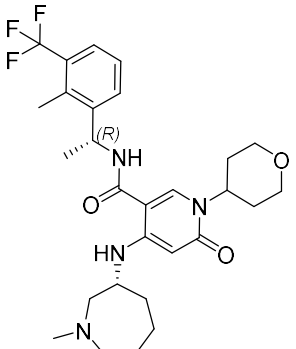
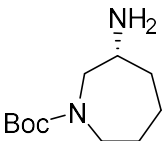
Número de ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto (tiempo de retención de UPCC quiral analítica para los casos en que se obtienen y separan los diastereómeros)	Reactivo de amina utilizado	MS obs. (ESI ⁺) [M+H] ⁺
22		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 1 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: OD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,7 min.		533,2

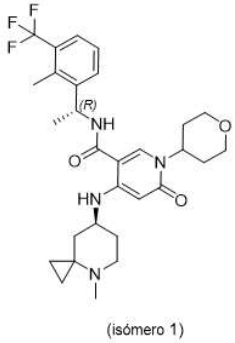
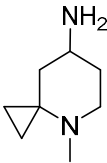
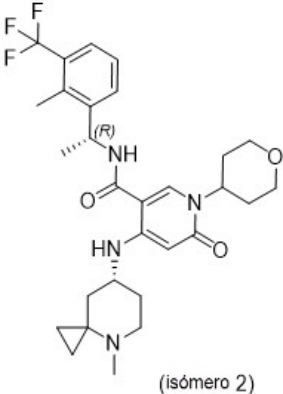
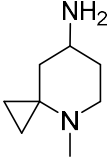
23	 (isómero 2)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6r)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 2 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: OD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,4 min.		533,2
24	 (isómero 1)	4-(((3R,4R)-3-metoxi-1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (isómero 1 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: OD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,3 min.	 trans (racemato)	551,2

25		4-(((3S,4S)-3-metoxi-1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (isómero 2 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: OD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,9 min.		551,2
26		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		519,6
27		4-(((1s,3S)-3-(dimetilamino)ciclobutil)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		521,2

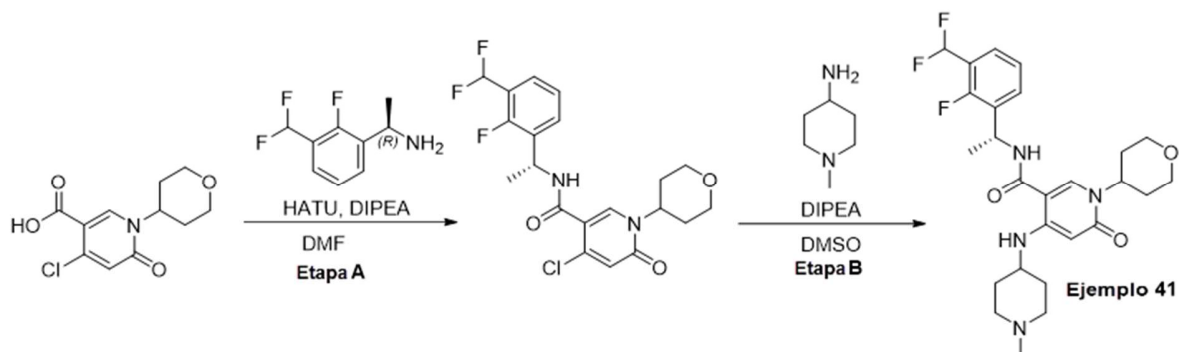
28		(R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1-metilazetidin-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		493,5
29		(R)-4-(((3-metoxi-1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		537,7
30		(R)-4-(((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		525,7
31	 (isómero 1)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 1 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3		547,5

		7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min.		
32	 (isómero 2)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 2 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min.		547,5
33	 (diastereómero 1)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((S)-1-metilazepan-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 1 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,8 min.		535,5

34	 (diastereómero 2)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((R)-1-metilazepan-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 2 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 3,2 min.		535,6
35		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((S)-1-metilazepan-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		535,7
36		N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((R)-1-metilazepan-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida		535,7

39	 (isómero 1)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((S)-4-metil-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 1 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: (R,R)Whelk-O1, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,8 min.		547,5
40	 (isómero 2)	N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((R)-4-metil-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómero 2 asignado arbitrariamente) UPCC quiral analítica: (columna: (R,R)Whelk-O1, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,1 min.		547,5

Ejemplo 41: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

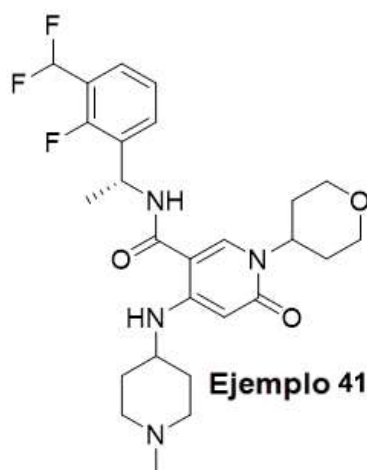


Etapa A: (R)-4-cloro-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0344] A una solución de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (531 mg, 2,81 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadió HATU (1,1 g, 2,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron a la mezcla el ácido 4-cloro-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (482 mg, 1,87 mmol) y DIPEA (725 mg, 5,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se combinó con una mezcla procedente de otra reacción realizada en condiciones idénticas a escala de 0,097 mmol. La mezcla de reacción combinada se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (840 mg, bruto) que se utiliza sin purificación adicional.

MS obs. (ESI+) ³⁵Cl/³⁷Cl 429,5/431,2 [M+H]⁺.

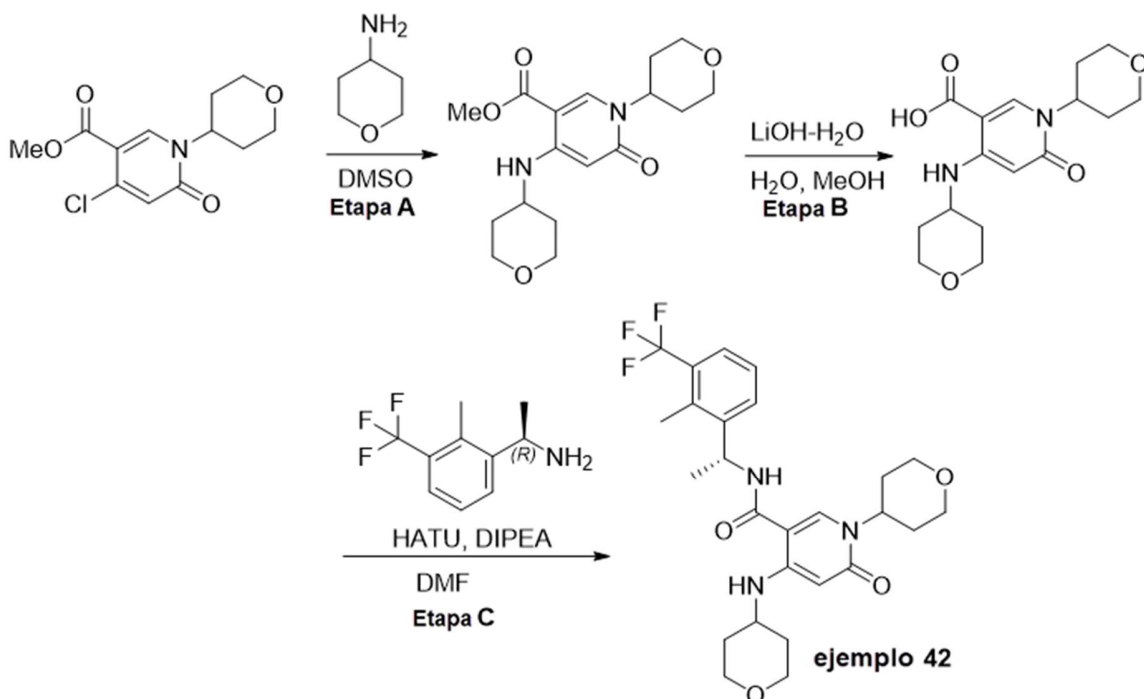
Etapa B: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0345] A una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (107 mg, 0,93 mmol) en DMSO (4,0 ml) se añadió DIPEA (121 mg, 0,93 mmol) y (R)-4-cloro-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (100 mg, bruto, supuesto 0,23 mmol). La reacción se agitó a 80 °C

durante 1 h. La mezcla de reacción se combinó con el material bruto de otra reacción realizada en condiciones idénticas a escala de 0,058 mmol. La mezcla de reacción combinada se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título (31 mg, 20 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 507,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,77 (1H), 8,14 – 8,10 (2H), 7,63 (1H), 7,53 (1H), 7,37 – 7,10 (2H), 5,35 – 5,27 (2H), 4,87 (1H), 4,02 (2H), 3,47 (2H), 3,23 (1H), 2,59 (2H), 2,16 (3H), 2,10 – 1,99 (4H), 1,84 (2H), 1,66 (2H), 1,49 (3H), 1,40 – 1,30 (2H).

Ejemplo 42: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



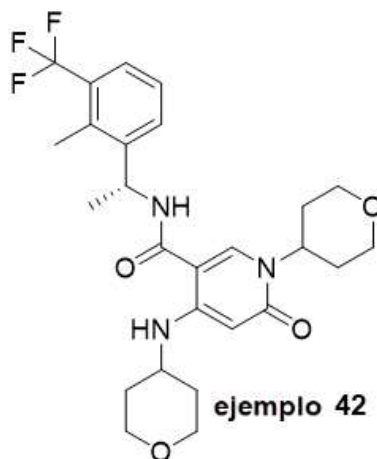
Etapa A: 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0346] A una solución de 4-cloro-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,37 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió tetrahidropiran-4-amina (186 mg, 1,84 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 105 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3*30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1) para obtener 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (120 mg, 96 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 337,3 [M+H]⁺.

Etapa B: Acido 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

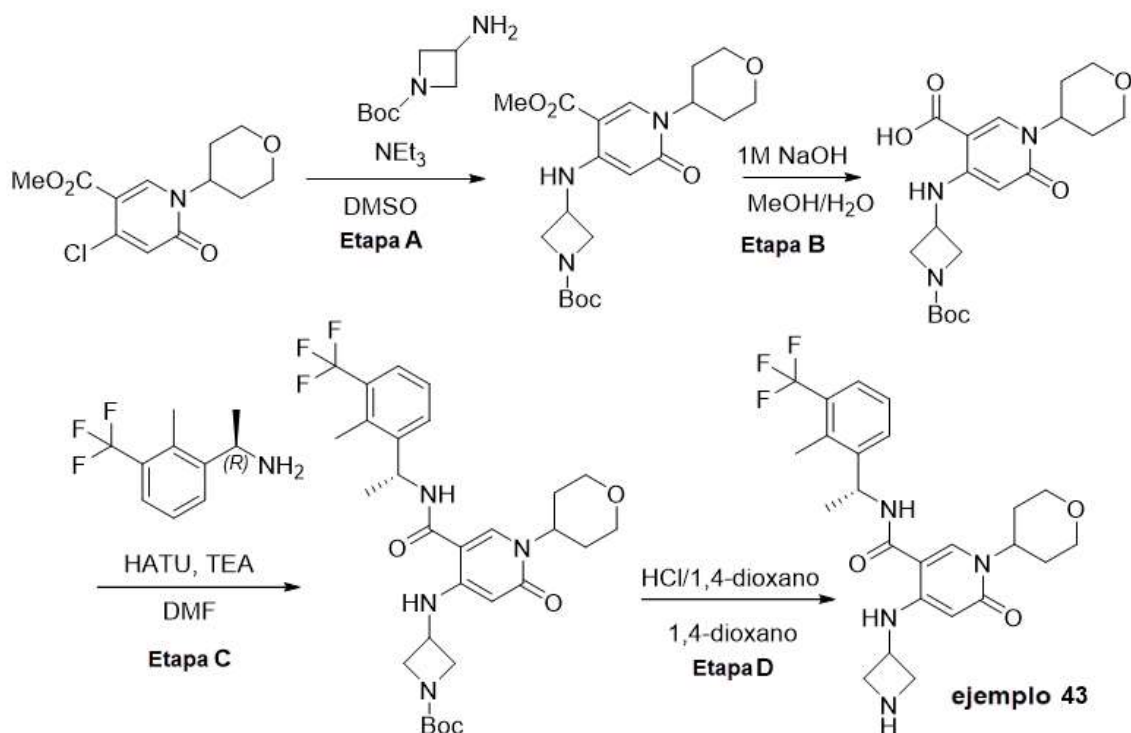
[0347] A una solución de 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (126 mg, 0,37 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH·H₂O (30,6 mg, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl 1M acuoso y se extrajo con DCM (3*30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (115 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 323,3 [M+H]⁺.

Etapa C: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida
(Ejemplo 42):



[0348] A una solución de ácido 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (115 mg, bruto, supuesto 0,35 mmol) y HATU (176 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (138 mg, 1,07 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió (R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (94 mg, 0,46 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua a esta mezcla y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0 %-15 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (79,4 mg). MS obs. (ESI+) 508,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 43: (R)-4-(azetidin-3-ilamino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 4-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-píran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0349] Se selló en un tubo de microondas una mezcla de 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (475 mg, 2,76 mmol), 4-cloro-6-oxo-1-tetrahidropíran-4-il-piridina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,92 mmol) y trietilamina (279 mg, 2,76 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA al 30-100 % en PE) para obtener el compuesto del título (260 mg, 69 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 408,5 [(M+H)⁺].

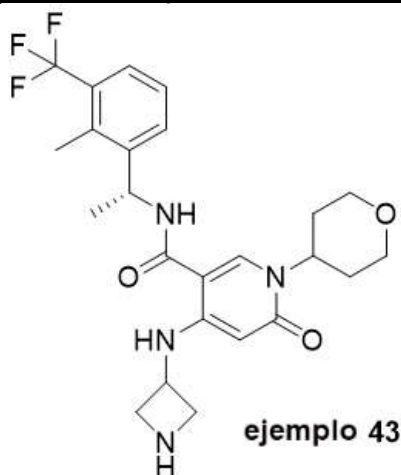
Etapa B: Ácido 4-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-píran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

[0350] A una mezcla de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-píran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (260 mg, 0,64 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió NaOH 1M (1,0 M, 6,38 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó a pH~3 con HCl acuoso 1M. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (220 mg, bruto). Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 394,5 [(M+H)⁺].

Etapa C: (R)-3-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

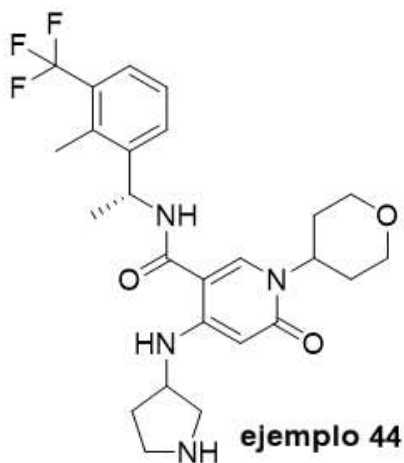
[0351]A una mezcla de (R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (112 mg, 0,55 mmol), ácido 4-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (180 mg, bruto, supuesto 0,45 mmol) y trietilamina (93 mg, 0,91 mmol) en DMF (8,0 ml) se añadió HATU (261 mg, 0,69 mmol) por partes. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera seguida de agua y se secaron en Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (100 mg, 37 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 579,7 [(M+H)⁺].

Etapa D: (R)-4-(azetidin-3-ilamino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 43)



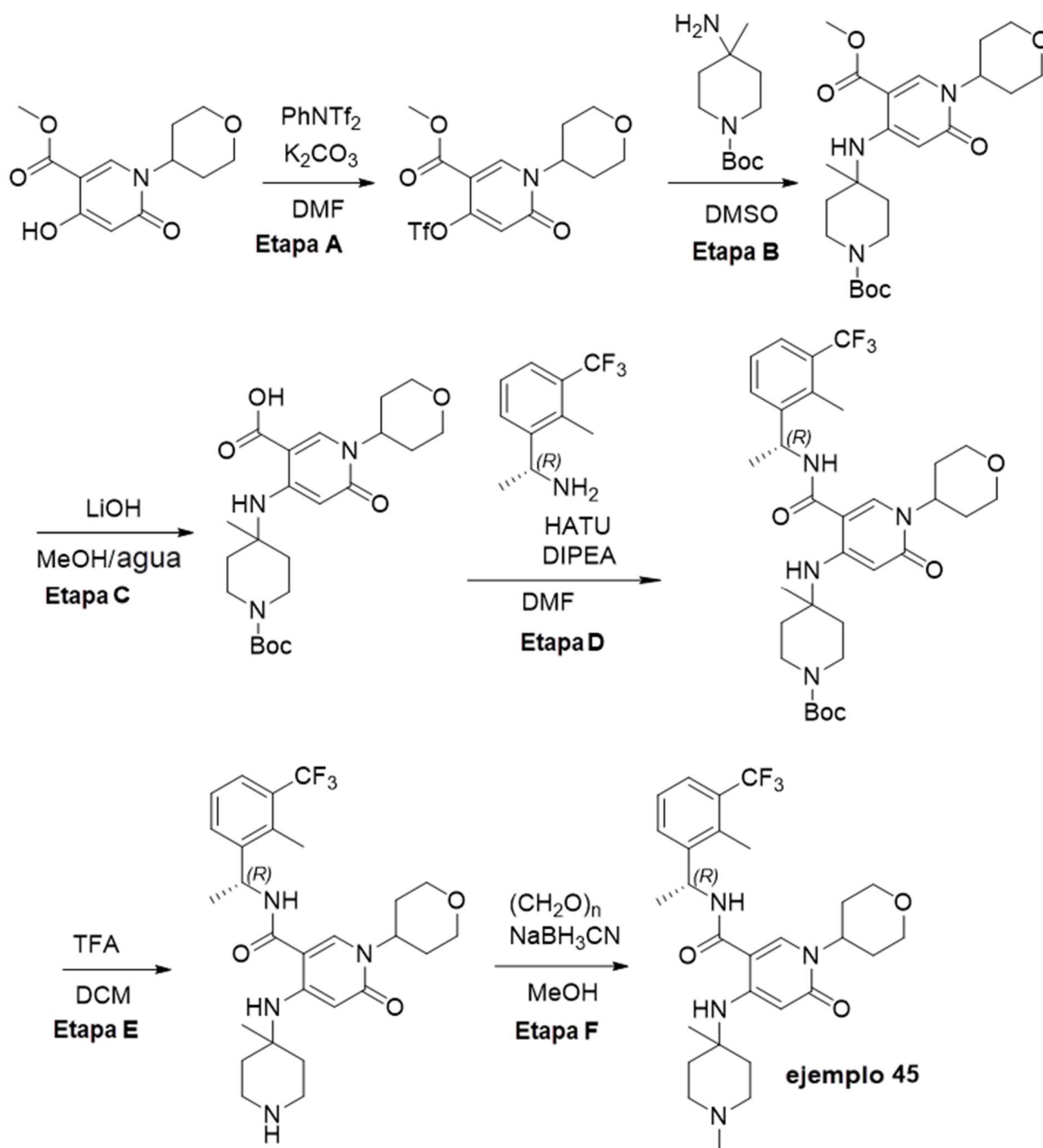
[0352]A una mezcla de (R)-3-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió HCl/1,4-dioxano (4 M, 0,43 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con solución de amoníaco/metanol 7M. La mezcla se concentró de nuevo al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (13,1 mg, 15 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 479,5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (1H), 8,40 (1H), 8,15 (1H), 7,71 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,36 – 5,29 (1H), 5,00 (1H), 4,86 (1H), 4,10 (1H), 4,02 (2H), 3,67 (2H), 3,47 (2H), 3,28 – 3,19 (2H), 2,47 (3H), 2,09 – 1,99 (2H), 1,66 (2H), 1,46 (3H).

Ejemplo 44: N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0353] Preparado de forma análoga al **ejemplo 43** utilizando 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa A. MS obs. (ESI+) 493,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 45: (R)-4-((1,4-dimetilpiperidin-4-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0354] A una solución de 4-hidroxi-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (850 mg, 3,36 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (1,80 g, 5,04 mmol.) en DMF seco (50 ml) se añadió carbonato de potasio (1,39 g, 10,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con tres porciones de 100 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x100 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en una columna de gel de sílice (eluyendo con EA al 0-40 % en PE) para obtener el compuesto del título (1,01 g, ~71 % de pureza), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 386,5 [(M+H)⁺].

Etapa B: 4-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0355]A una solución de 6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (200 mg, aproximadamente 71 % de pureza, supuesto 0,36 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió 4-amino-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (334 mg, 1,56 mmol). La mezcla se agitó durante 3,5 h a 120 °C en un reactor de microondas. A continuación, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3*80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título impuro (125 mg, aproximadamente el 46 % de pureza), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 450,5 [(M+H)⁺].

Etapa C: 4-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

[0356]A una solución de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (125 mg, pureza aproximada del 46 %, supuesto 0,27 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título bruto (120 mg, bruto). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 436,5 [(M+H)⁺].

Etapa D: (R)-4-metil-4-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

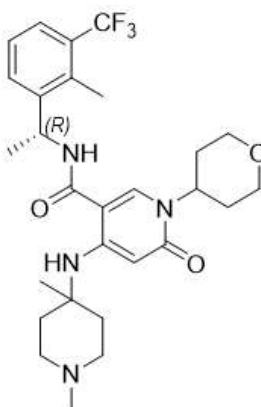
[0357]A una solución de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (120 mg, bruto) en DMF (5 ml) se añadió HATU (157 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron ((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (84 mg, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (107 mg, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3*80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3*50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título impuro (155 mg, aproximadamente 67 % de pureza). Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 621,7[(M+H)⁺].

Etapa E: Sal de trifluoroacetato de (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((4-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0358]A una solución de (R)-4-metil-4-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-

dihidropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, pureza del ~67 %) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título bruto (130 mg, bruto). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 521,6 [(M+H)⁺].

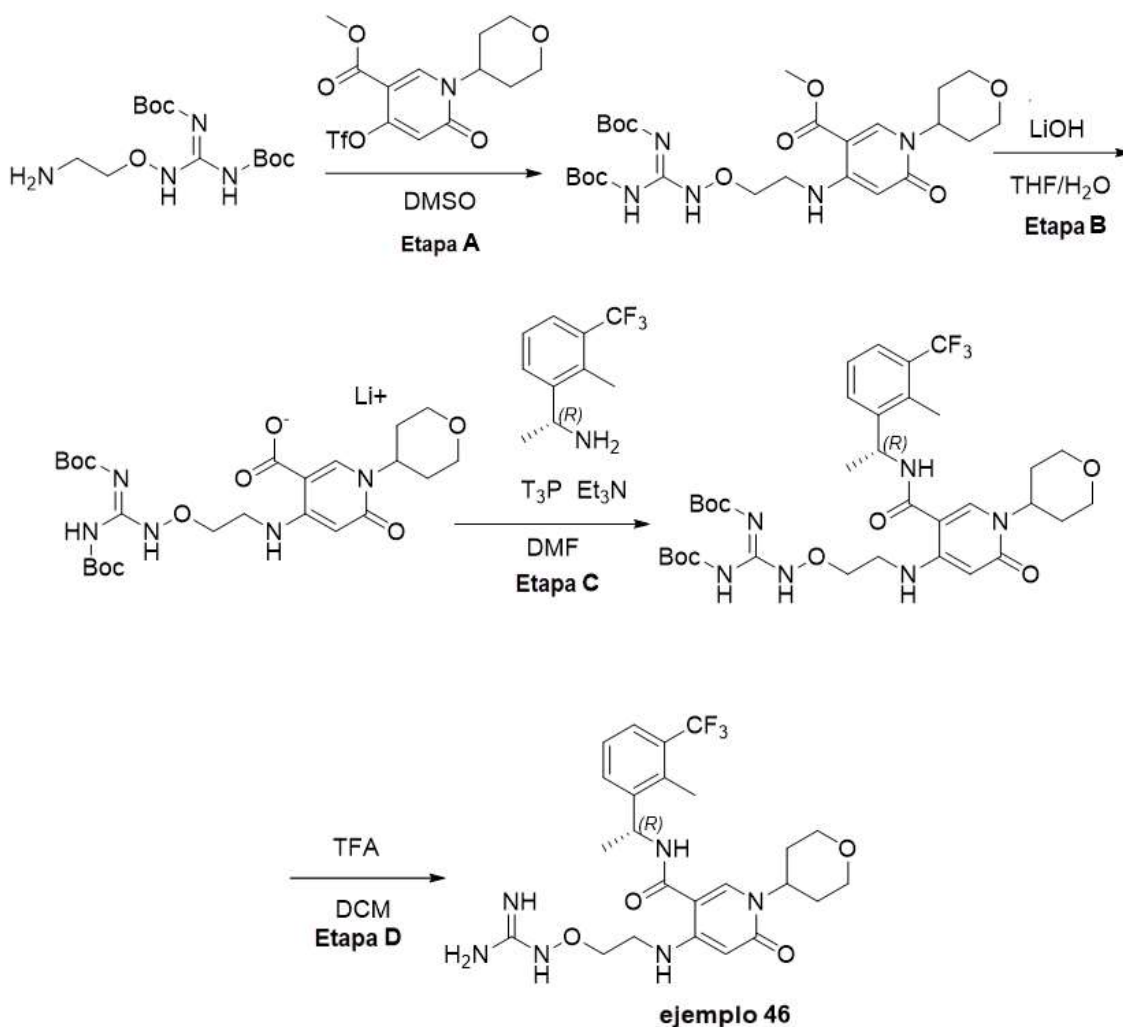
Etapa F: (R)-4-((1,4-dimetilpiperidin-4-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 45)



Ejemplo 45

[0359] A una solución de sal de trifluoroacetato de (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((4-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (130 mg, bruto) en MeOH (10 ml) se añadió paraformaldehído (75 mg). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (94 mg, 1,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,05 %) para obtener el compuesto del título (53 mg) como sólido blanco. MS obs. (ESI+) 535,6 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,75 (1H), 8,18 (1H), 8,00 (1H), 7,72 (1H), 7,59 (1H), 7,44 (1H), 5,34 (1H), 5,31 (1H), 4,81 (1H), 4,01 (2H), 3,47 (2H), 2,46 (3H), 2,38 (2H), 2,05-1,87 (9H), 1,66 (2H), 1,59 – 1,50 (2H), 1,47 (3H), 1,27 (3H).

Ejemplo 46: (R)-4-((2-(guanidinooxi)etil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 4-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-9,9-dimetil-7-oxo-3,8-dioxa-4,6-diazadec-5-en-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0360]A una solución de 6-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-4-(trifluorometilsulfonilo)piridina-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,16 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió [N,N'-Di-(terc-butoxicarbonil)]-2-aminoetoxiguanidina (100 mg, 0,31 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1843-1856) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con el material bruto de una reacción realizada a escala de 0,2 mmol y la mezcla combinada se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0 %-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (206 mg). MS obs. (ESI⁺) 554,5 [(M+H)⁺].

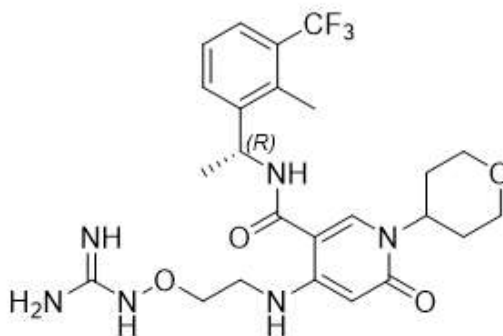
Etapa B: 4-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-9,9-dimetil-7-oxo-3,8-dioxa-4,6-diazadec-5-en-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

[0361] A una solución de 4-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-9,9-dimetil-7-oxo-3,8-dioxa-4,6-diazadec-5-en-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,36 mmol) en THF/H₂O (4:1, 2,5 ml) se añadió LiOH H₂O (29,6 mg, 0,72 mmol). La reacción se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título bruto (190 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obs. (ESI⁺) 540,5 [(M+H)⁺].

Etapa C: N-[(terc-butoxicarbonilamino)-[2-[[5-[(1R)-1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil]-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-4-piridil]amino]etoxiamino]metileno]carbamato de terc-butilo

[0362] A una solución de 4-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-9,9-dimetil-7-oxo-3,8-dioxa-4,6-diazadec-5-en-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (190 mg, bruto) en DMF (3 ml) se añadió trietilamina (143 mg, 1,41 mmol), (R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (85 mg, 0,42 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrinofosforinano-2,4,6-trióxido (50 % en peso en acetato de etilo, 443 mg, 0,70 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (eluyendo con MeOH al 0 %-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (136 mg). MS obs. (ESI⁺): 725,5 [(M+H)⁺]

Etapa D: (R)-4-((2-(guanidinooxi)etil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 46)

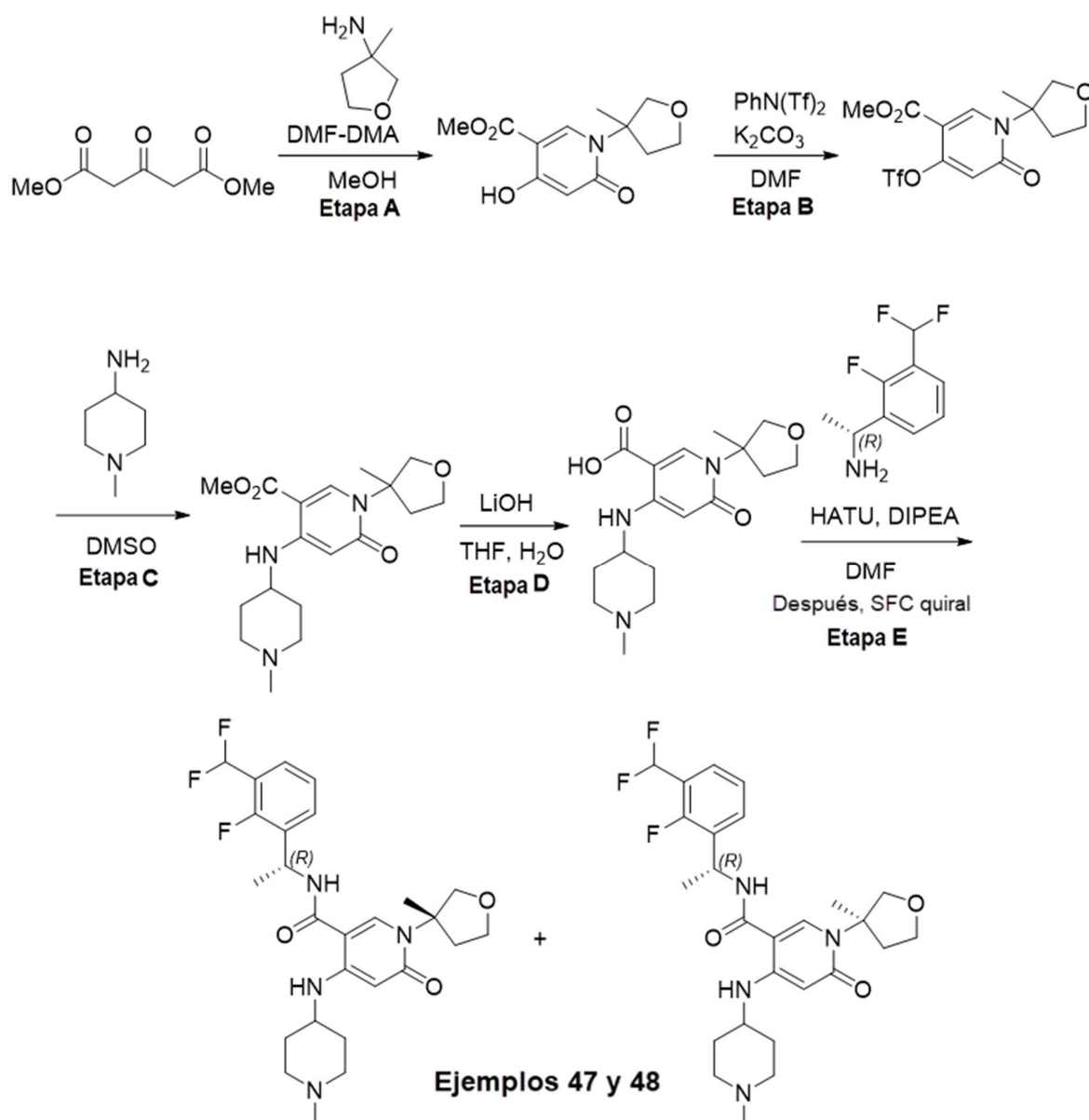


ejemplo 46

[0363] A una solución de N-[(terc-butoxicarbonilamino)-[2-[[5-[(1R)-1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamoil]-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-4-piridil]amino]etoxiamino]metileno]carbamato de terc-butilo (126 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) en DCM (4,5 ml) se añadió TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (46 mg, 50 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 525,6 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,75 (1H), 8,25 (1H), 8,07 (1H), 7,71

(1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,32 (1H), 5,24 (1H), 4,98 (2H), 4,86 (1H), 4,34 (2H), 4,02 (2H), 3,72 (2H), 3,47 (2H), 3,15 (2H), 2,46 (3H), 2,12 – 1,96 (2H), 1,66 (2H), 1,45 (3H).

Ejemplos 47 y 48: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)



Etapa A: 4-hidroxi-1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0364] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (500 mg, 2,87 mmol) en MeOH (10,0 ml) se añadió DMF-DMA (411 mg, 3,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió 3-metiltetrahidrofuran-3-amina (334 mg, 3,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la suspensión se ajustó a pH=11. La solución se lavó con EtOAc. La fase acuosa se recogió y se acidificó con ácido cítrico saturado hasta pH = 4. A continuación, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (238 mg, bruto). El material bruto se utilizó sin purificación adicional en las etapas siguientes. MS obs. (ESI+) 254,4 [M+H]⁺.

Etapas B: 1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0365] A una solución de 4-hidroxi-1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (188 mg, bruto, supuesto 0,74 mmol) y PhN(Tf)₂ (398 mg, 1,11 mmol) en DMF seco (7,5 ml) se añadió K₂CO₃ (308 mg, 2,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo 5 ml de cloruro amónico saturado acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄ anhidro. El material bruto se combinó con material bruto de una reacción separada realizada en condiciones idénticas a escala de 0,099 mmol. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20 % en PE) para obtener el compuesto del título (271 mg). MS obs. (ESI+) 386,5 [M+H]⁺.

Etapas C: 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo:

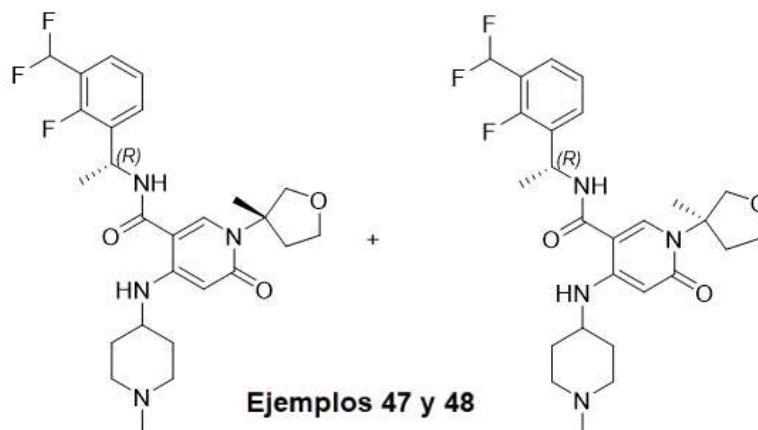
[0366] A una solución de 1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (221 mg, 0,57 mmol) en DMSO (5,0 ml) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (262 mg, 2,29 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. El material bruto se combinó con material bruto de una reacción separada realizada en condiciones idénticas a escala de 0,065 mmol. La mezcla de reacción combinada se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (264 mg, bruto) como sólido blanco. MS obs. (ESI+) 350,6 [M+H]⁺.

Etapas D: Ácido 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

[0367] A una solución de 1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (239 mg, bruto, supuesto 0,68 mmol) en H₂O (1,0 ml) y THF (3,0 ml) se añadió LiOH (25 mg, 1,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró directamente al vacío. El residuo bruto se combinó con material bruto de una reacción separada realizada en condiciones idénticas a escala de 0,071 mmol. El residuo se disolvió en H₂O, la solución se ajustó a pH~3 con HCl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc. A continuación, la fase acuosa se

concentró al vacío para obtener el compuesto del título (250 mg, bruto) en forma de sólido blanco. MS obs. (ESI+) 336,2 [M+H]⁺.

Etapas E: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplos 47 y 48**, diastereómeros sin asignar)



[0368] A una solución de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (190 mg, 1,01 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HATU (383 mg, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se añadieron ácido 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (225 mg, bruto, supuesto 0,67 mmol) y DIPEA (347 mg, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) proporcionó el compuesto del título (47 mg, 0,09 mmol). MS obs. (ESI+) 507,8 [M+H]⁺.

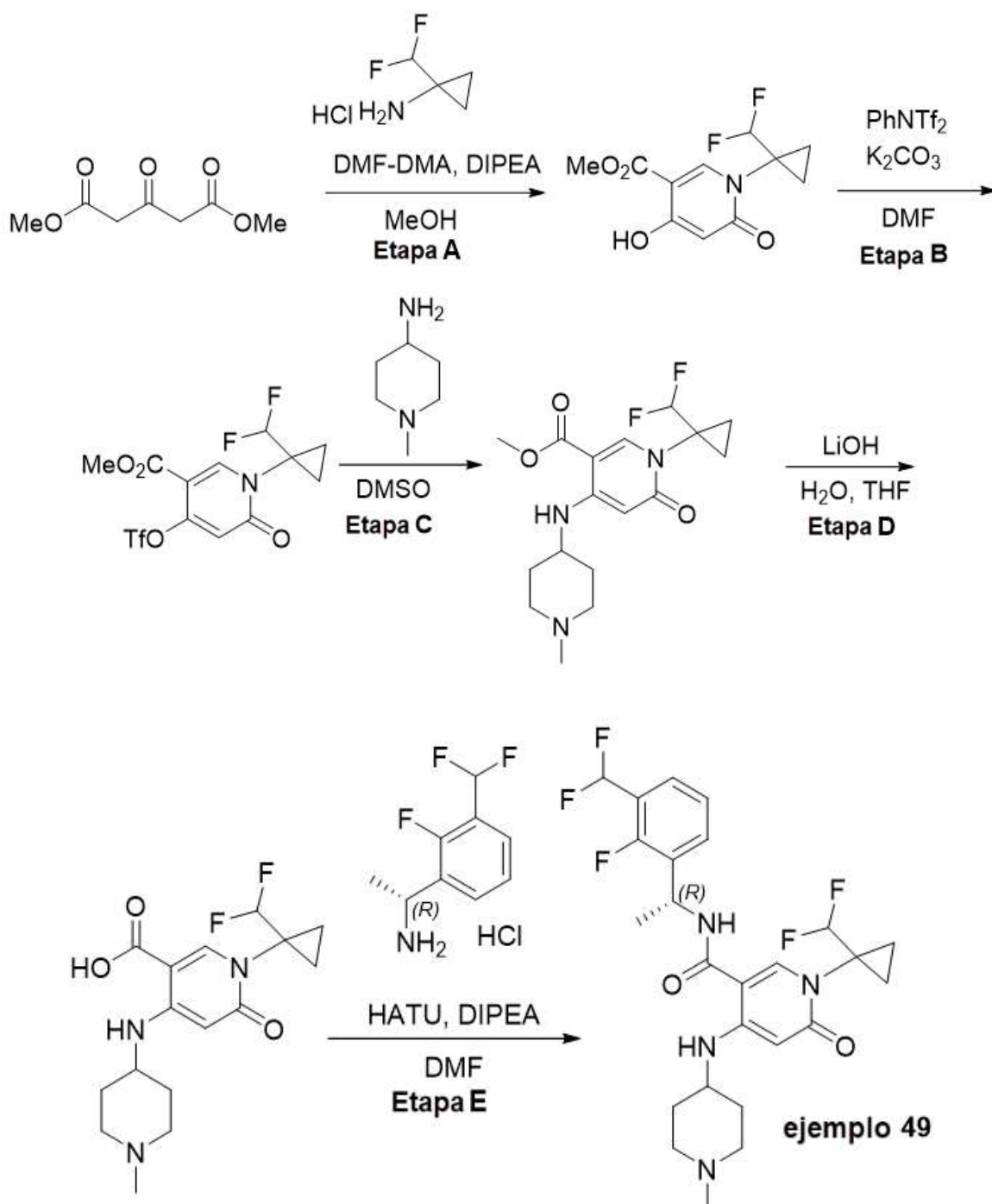
[0369] Los diastereómeros individuales se purificaron mediante SFC quiral: (columna: Daicel IG(25*250 mm, 10 μm), fase móvil: CO₂/EtOH [NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=75/25. No se determinaron las estructuras absolutas.

[0370] Ejemplo 47: MS obs. (ESI+) 507,6 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min.

[0371] Ejemplo 48: MS obs. (ESI+) 507,6 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,1 min.

Ejemplo 49: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

carboxamida



Etapa A: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0372] A una solución de 3-oxopentanodioato de dimetilo (6 g, 34,45 mmol, 5,06 ml) en MeOH (89 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,93 g, 41,34 mmol, 5,54 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. En

un matraz separado, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de clorhidrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina (4,95 g, 34,45 mmol) y DIPEA (9,80 g, 75,80 mmol, 13,20 ml) en 3 ml de MeOH. En ese momento, se añadió la solución de amina de base libre a la mezcla de reacción, y la mezcla combinada se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la suspensión se ajustó a pH~11 con K₂CO₃ (acuoso). La solución se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se desechó. Se recogió la capa de agua y se acidificó con ácido cítrico saturado hasta pH~4. A continuación, la fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (6,6 g, bruto). El material se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 260,0 [(M+H)⁺].

Etapas B: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0373] A una solución de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(((trifluorometil)sulfonyl)metanesulfonamida (2,07 g, bruto, supuesto 5,79 mmol) en DMF seco (25 ml) se añadió carbonato de potasio (1,60 g, 11,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30 % en PE) para obtener el compuesto del título (1,4 g, 62 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 392,0 [(M+H)⁺].

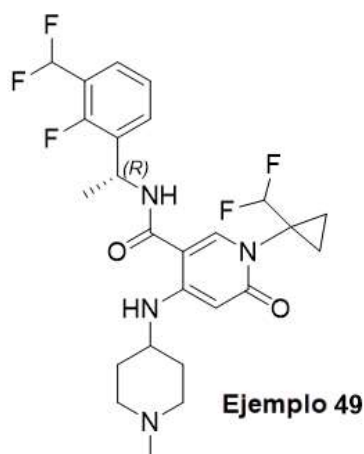
Etapas C: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0374] A una solución de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (350 mg, 0,90 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió 1-metil-piperidin-4-amina (408 mg, 3,58 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (260 mg, bruto). Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 356,6 [M+H]⁺.

Etapas D: Ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

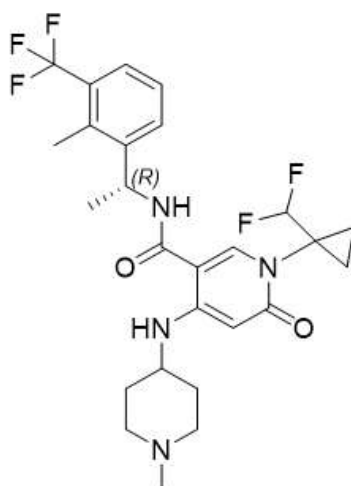
[0375] A una suspensión de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (130 mg, bruto, supuesto 0,36 mmol) en H₂O (0,75 ml) se añadió LiOH (17 mg, 0,73 mmol) y THF (0,75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución de HCl 4 M acuoso hasta pH = 1. Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (120 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 342,4 [M+H]⁺.

Etapas E: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplo 49)



[0376] A una solución de ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (100 mg, bruto, supuesto 0,29 mmol) y clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (79 mg, 0,35 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HATU (167 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (151 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-20 % en DCM) para obtener el compuesto del título (Ejemplo 49, 47 mg). MS obs. (ESI+) 513,6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,02 (1H), 7,57 – 7,49 (2H), 7,29 (1H), 7,14 – 6,86 (1H), 6,29 – 6,00 (1H), 5,44 (1H), 5,37 (1H), 3,40 (1H), 2,83 – 2,72 (2H), 2,42 – 2,32 (2H), 2,33 (3H), 2,03 (2H), 1,61 – 1,49 (5H), 1,45 (2H), 1,31 (2H).

Ejemplo 50: (R)-1-(1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

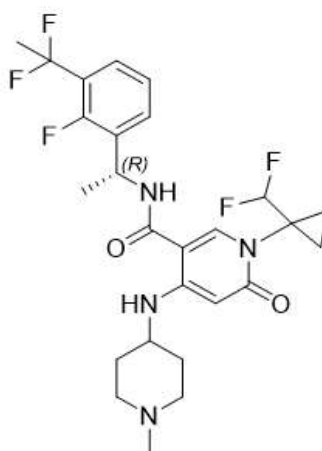


ejemplo 50

[0377] A una solución de ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (96 mg, bruto, supuesto 0,28 mmol) y (R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (68 mg,

0,34 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HATU (160 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (145 mg, 1,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O/NH₃H₂O) para obtener el compuesto del título (58 mg). MS obs. (ESI+) 527,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,80 (1H), 8,02 (2H), 7,69 (1H), 7,58 (1H), 7,42 (1H), 6,37 – 6,08 (1H), 5,32 (1H), 5,21 (1H), 3,22 (1H), 2,56 (2H), 2,44 (3H), 2,12 (3H), 2,05 (2H), 1,85 – 1,77 (2H), 1,44 (3H), 1,34 – 1,26 (6H).

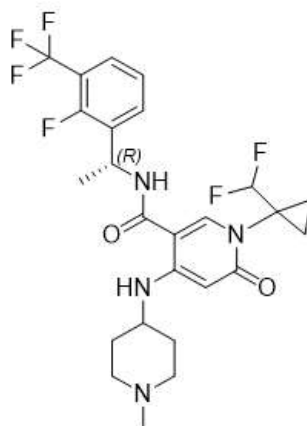
Ejemplo 51: (R)-N-(1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 51

[0378] A una solución de ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (4,95 ml) se añadió HATU (222,7 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (76 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó durante 15-20 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (71,4 mg, 0,35 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO/2019/122129) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml), y la mezcla orgánica se lavó con agua (100 ml x 3), y se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (MeOH/DCM, 0-25 %) seguida de HPLC preparativa (MeCN/HCOOH al 0,1 % - agua =20-40 %) para obtener el compuesto del título (63,9 mg, 41 % de rendimiento, 0,6 eq de ácido fórmico). MS obs. (ESI+) 527,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,81 (1H), 8,18 (1H), 8,02 (2H), 7,57 (1H), 7,47 (1H), 7,30 (1H), 6,23 (1H), 5,36 – 5,26 (1H), 5,24 (1H), 3,42 (1H), 3,26 (2H), 2,60 (2H), 2,17 (3H), 2,15 (2H), 2,02 (3H), 1,84 (2H), 1,48 (3H), 1,44 – 1,32 (4H).

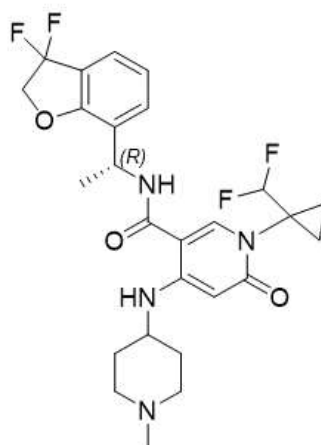
Ejemplo 52: (R)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 52

[0379]A una mezcla de ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (49,0 mg, 0,14 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron secuencialmente HATU (81,9 mg, 0,22 mmol), DIPEA (55,7 mg, 0,43 mmol) y clorhidrato de (R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (35 mg, 0,14 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO/2019/122129). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), y la mezcla orgánica se lavó con H₂O (8 ml x 3) y salmuera (8 ml x 3). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) seguida de HPLC preparativa (acetonitrilo: FA al 0,1 % en agua = 10 % al 95 %) para proporcionar el compuesto del título (33,9 mg, 44 % de rendimiento, 0,54 eq de ácido fórmico). MS obs. (ESI+) 531,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (1H), 8,18 (1H), 8,05 (1H), 7,99 (1H), 7,76 (1H), 7,68 (1H), 7,42 (1H), 6,24 (1H), 5,31 (1H), 5,23 (1H), 3,28–3,21 (1H), 2,57 (2H), 2,16 (3H), 2,13 (1H), 1,83 (2H), 1,50 (3H), 1,36 (6H).

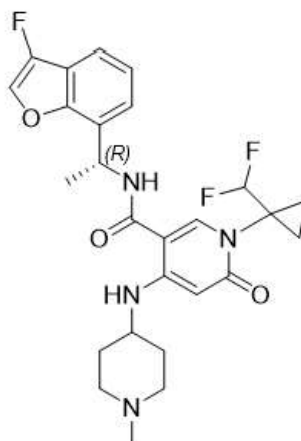
Ejemplo 53: (R)-N-(1-(3,3-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 53

[0380] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 52 utilizando clorhidrato de (R)-1-(3,3-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)etan-1-amina (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO/2019/122129). MS obs. (ESI+) 523,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,76 (1H), 8,01 (2H), 7,53 - 7,48 (2H), 7,14 (1H), 6,37 (1H), 5,22 (1H), 5,22 (1H), 4,89 - 4,80 (2H), 3,29 - 3,19 (3H), 2,60 - 2,50 (2H), 2,14 - 2,08 (5H), 1,82 (2H), 1,47 (3H), 1,47 - 1,24 (4H).

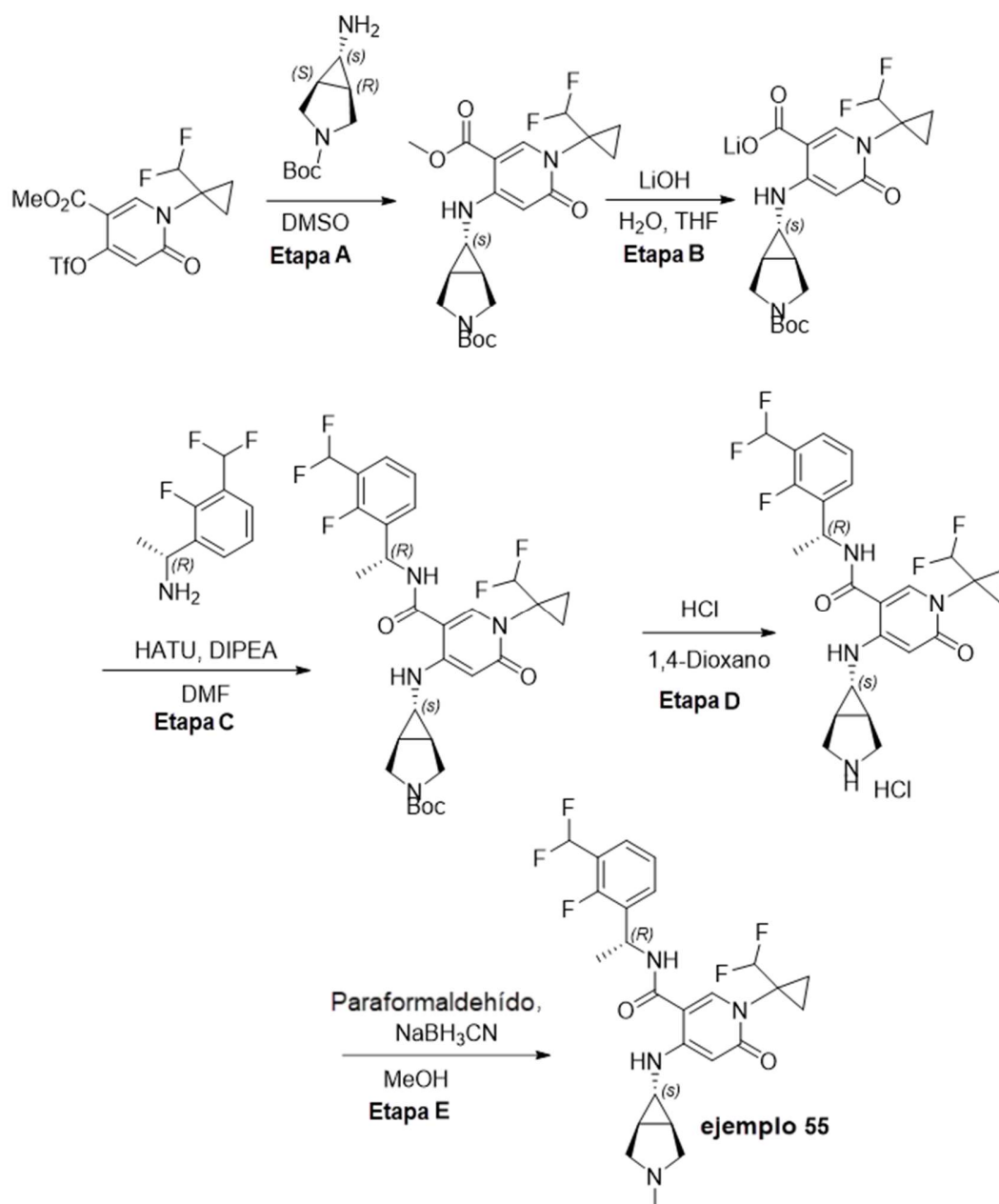
Ejemplo 54: (R)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(3-fluorobenzofuran-7-il)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 54

[0381] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 52 utilizando clorhidrato de (R)-1-(3-fluorobenzofuran-7-il)etan-1-amina (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en WO/2019/122129). MS obs. (ESI+) 503,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,89 (1H), 8,30 (1H), 8,03 (2H), 7,59 (1H), 7,38 - 7,32 (2H), 6,37 (1H), 5,55 - 5,48 (1H), 5,22 (1H), 3,25 - 3,18 (1H), 2,59 - 2,53 (2H), 2,12 (3H), 2,11 - 2,02 (2H), 1,85 (2H), 1,57 (3H), 1,40 - 1,24 (6H).

Ejemplo 55: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (1R,5S,6s)-6-((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-(metoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0382]A una solución de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,83 mmol) en DMSO (8 ml) se añadió (1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 7,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla

de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener el compuesto del título (1,3 g, 77 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 440,3 [M+H]⁺.

Etapa B: 4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

[0383]A una solución de (1R,5S,6s)-6-(((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-(metoxycarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (200 mg, 0,46 mmol) en agua (3 ml) y MeOH (12 ml) se añadió LiOH (22 mg, 0,92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró directamente para obtener el compuesto del título (200 mg, bruto) como sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. 426,2 (ESI+) [M+H]⁺ para ácido libre.

Etapa C: (1R,5S,6s)-6-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0384]A una solución de 4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (1,3 g, bruto) en DMF (2,55 ml) se añadió HATU (1,38 g, 3,62 mmol), DIPEA (1,17 g, 9,04 mmol), y (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (684 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo MeOH al 0-4 % en DCM para obtener el compuesto del título (1,50 g) MS obs. (ESI+) 597,4 [M+H]⁺.

Etapa D: Clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

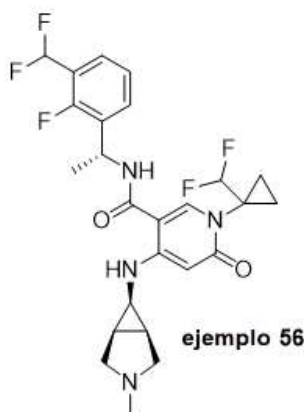
[0385]A una solución de (1R,5S,6s)-6-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 2,51 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener el compuesto del título (1,50 g, bruto), que se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 497,2 [M+H]⁺.

Etapa E: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0386]A una solución de clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (120 mg, bruto, supuesto 0,23 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió paraformaldehído (102,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió cianoborohidruro de sodio (71 mg, 1,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura

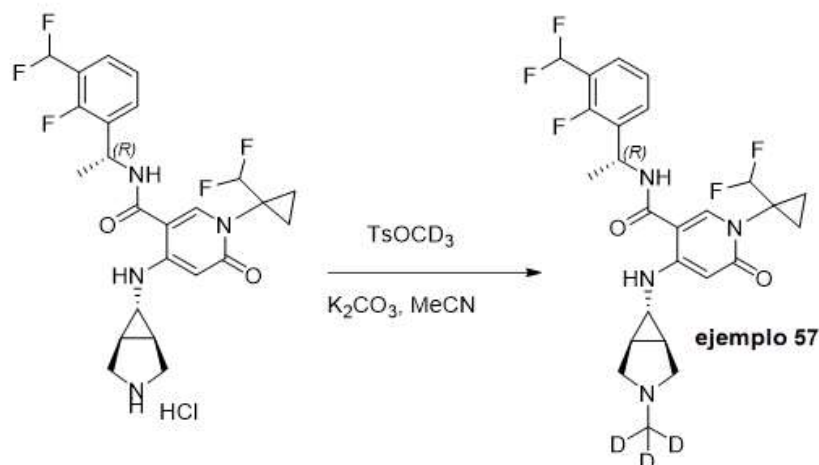
ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM=1:10) seguida de HPLC preparativa para obtener (14,7 mg, 13 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 511,8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (1H), 8,06 (1H), 7,98 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,35 (1H), 5,27 (1H), 3,00 (2H), 2,48 (1H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 1,54 – 1,49 (2H), 1,47 (3H), 1,29 – 1,23 (4H).

Ejemplo 56: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6r)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0387] El ejemplo 56 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 55 utilizando (1R,5S,6r)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo en la etapa A. MS obs. (ESI+) 511,2 [M+H]⁺.

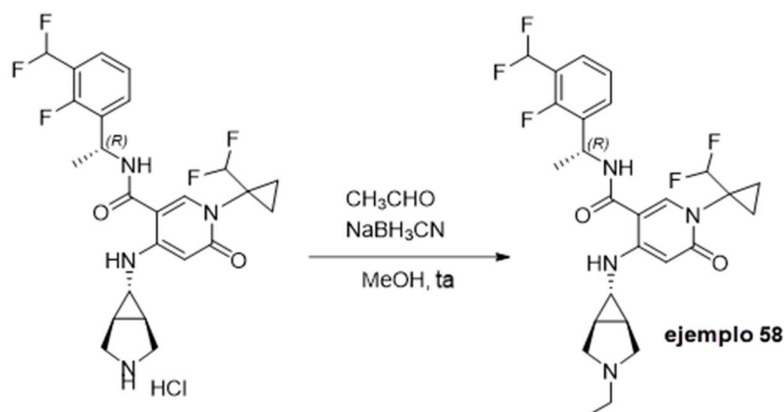
Ejemplo 57: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-(metil-*d*₃)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0388] A una solución de clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-

(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, bruto, supuesto 0,09 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de potasio (38,9 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió 4-metilbencenosulfonato de trideuterometilo (19,53 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se combinó con el producto bruto de una reacción realizada a escala idéntica, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-50 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) hasta obtener el compuesto del título (16,6 mg) como sólido blanco. MS obs. (ESI+) 514,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,36 (1H), 5,30 – 5,23 (1H), 3,00 (2H), 2,47 (1H), 2,27 (2H), 1,49 (5H), 1,39 – 1,19 (4H).

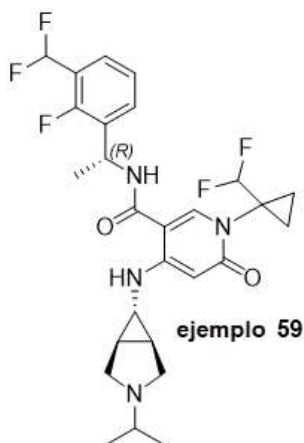
Ejemplo 58: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0389] A una solución de clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, bruto, supuesto 0,09 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió acetaldehído (83 mg, 1,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla cianoborohidruro de sodio (59 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Este producto bruto se combinó con material bruto de una reacción realizada en condiciones idénticas y se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (34,2 mg). MS obs. (ESI+) 525,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (1H), 8,06 (1H), 7,99 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,36 (1H),

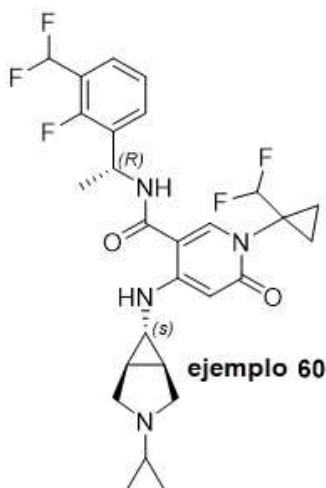
5,26 (1H), 3,06 (2H), 2,45 (1H), 2,38 (2H), 2,26 (2H), 1,52 (2H), 1,47 (3H), 1,35 – 1,30 (4H), 0,97 (3H).

Ejemplo 59: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-isopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0390] El Ejemplo 59 se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 58, utilizando acetona en lugar de acetaldehído. MS obs. (ESI+) 539,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (1H), 8,06 (1H), 7,99 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,34 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,36 (1H), 5,26 (1H), 3,05 (2H), 2,42 (1H), 2,39 – 2,32 (3H), 1,51 (2H), 1,47 (3H), 1,35 – 1,30 (4H), 0,96 (6H).

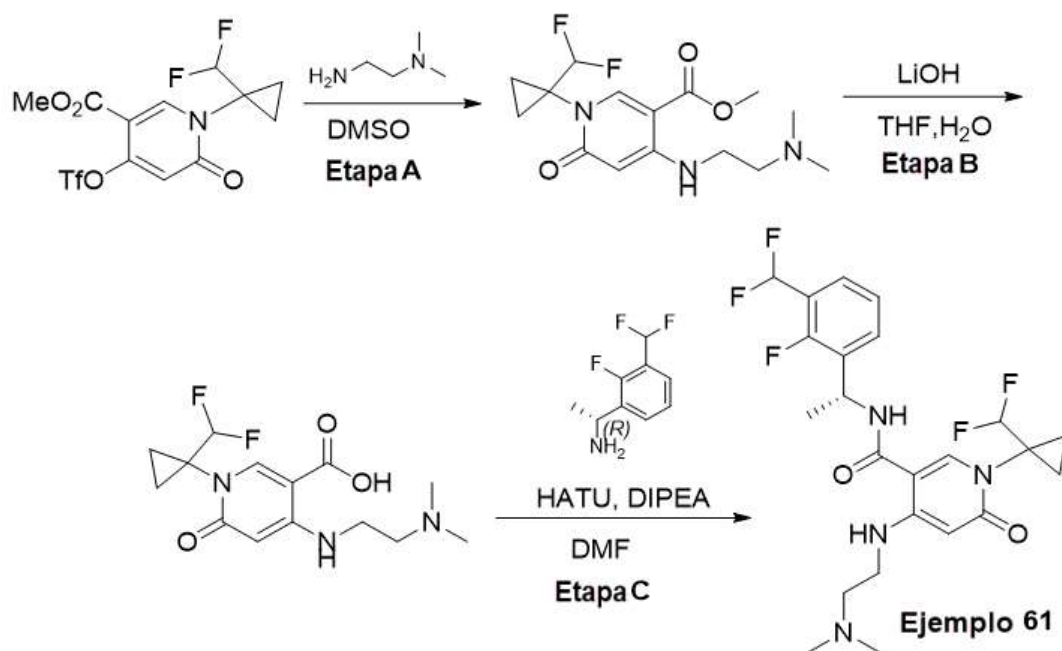
Ejemplo 60: 4-(((1R,5S,6s)-3-ciclopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0391] A una solución de clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (50 mg, bruto, supuesto 0,09 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HOAc (23 mg, 0,38 mmol), (1-

etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (98 mg, 0,56 mmol) y cianoborohidruro de sodio (29,5 mg, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 65 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Este producto bruto se combinó con material bruto de una reacción realizada en condiciones idénticas y se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (40,6 mg). MS obs. (ESI+) 537,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (1H), 8,05 (1H), 7,97 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,34 (1H), 7,20 (1H), 6,23 (1H), 5,33 (1H), 5,26 (1H), 3,02 (2H), 2,56 (2H), 2,34 (1H), 1,61 (1H), 1,51 (2H), 1,47 (3H), 1,35 – 1,30 (4H), 0,34 (2H), 0,24 (2H).

Ejemplo 61: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



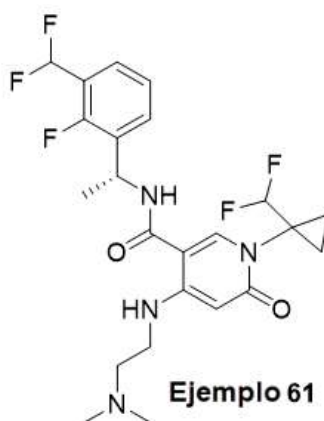
Etapa A: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0392] A una solución de *N,N'*-dimetiletil-1,2-diamina (379 mg, 4,29 mmol) en DMSO (8,0 ml) se añadió 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (525 mg, 1,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (eluyendo con MeOH al 3 % en DCM) para obtener el compuesto del título (244 mg, 69 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 330,2 [M+H]⁺.

Etapa B: Ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

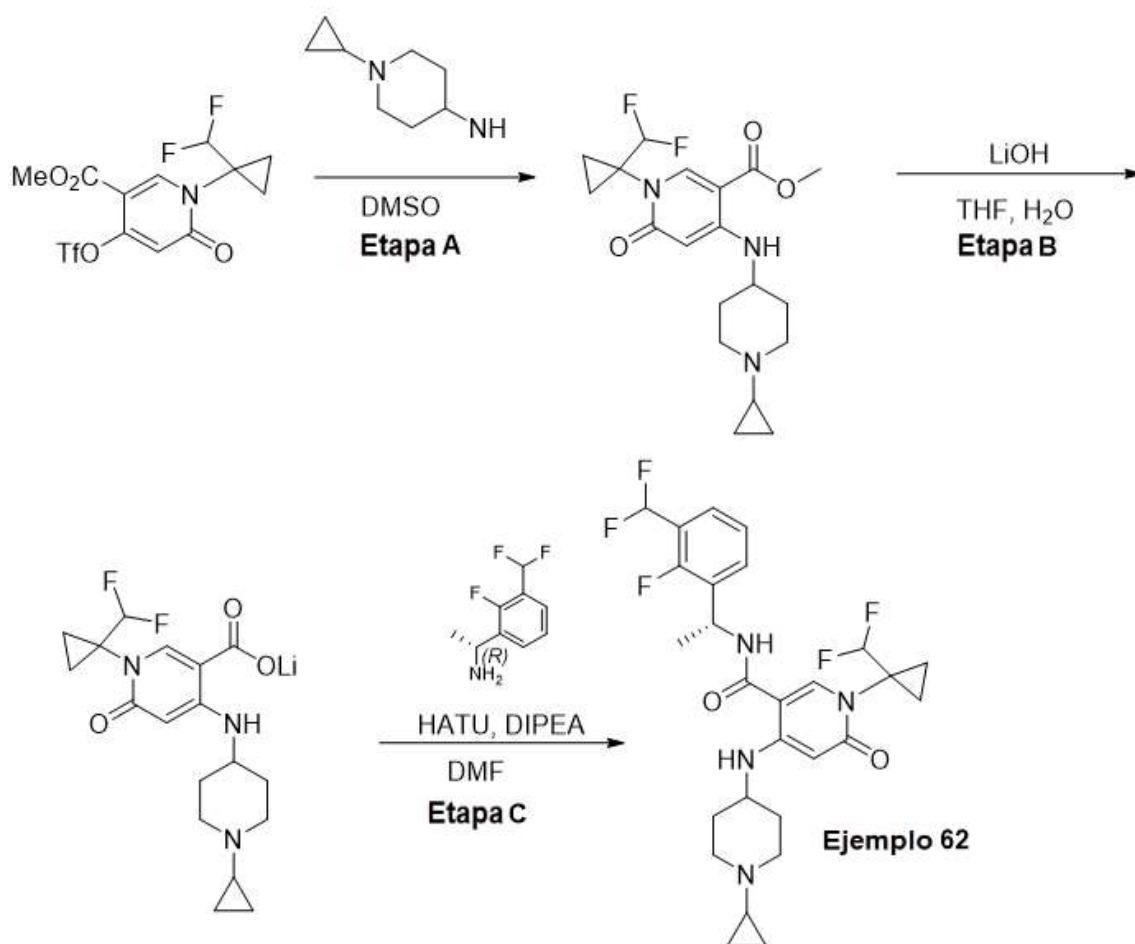
[0393] A una solución de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (244 mg, 0,74 mmol) en THF (3,0 ml) y H₂O (1,0 ml) se añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró directamente al vacío. El residuo se disolvió en H₂O, se ajustó a pH ~1 con HCl 1M acuoso y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (340 mg, bruto). Este material bruto se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 316,1 [M+H]⁺.

Etapa C: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0394] Una solución de ((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (164 mg, 0,87 mmol), ácido 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (330 mg, bruto de la etapa anterior), HATU (412 mg, 1,08 mmol) y DIPEA (280 mg, 2,17 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (MeCN/H₂O/NH₄CO₃ al 10 %) para obtener el compuesto del título (39 mg) como sólido blanco. MS obs. (ESI+) 487,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,86 (1H), 8,14 (1H), 8,06 (1H), 7,63 (1H), 7,54 (1H), 7,36 - 7,08 (2H), 6,36 (1H), 5,39 (1H), 5,29 (1H), 3,42 (2H), 3,13 (2H), 2,74 (6H), 1,49 (3H), 1,37 - 1,14 (4H).

Ejemplo 62: (R)-4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

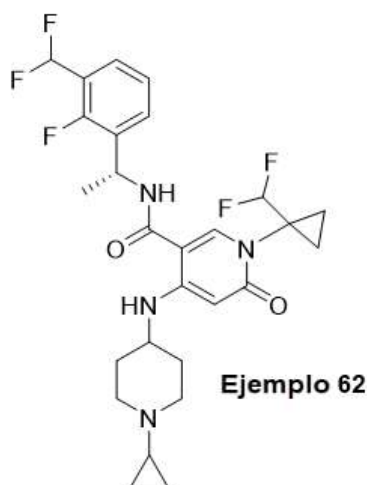
[0395] A una solución de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,20 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (86 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 ml x 3). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0 a 10 % de en DCM) para obtener el compuesto del título (46 mg, 59 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 382,7 [M+H]⁺.

Etapa B: 4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

[0396] A una solución de 4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (46 mg, 0,12 mmol) en metanol (5 ml) se añadió LiOH (6 mg, 0,24 mmol) disuelto en agua (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró para obtener el compuesto del título bruto (45 mg, bruto) que

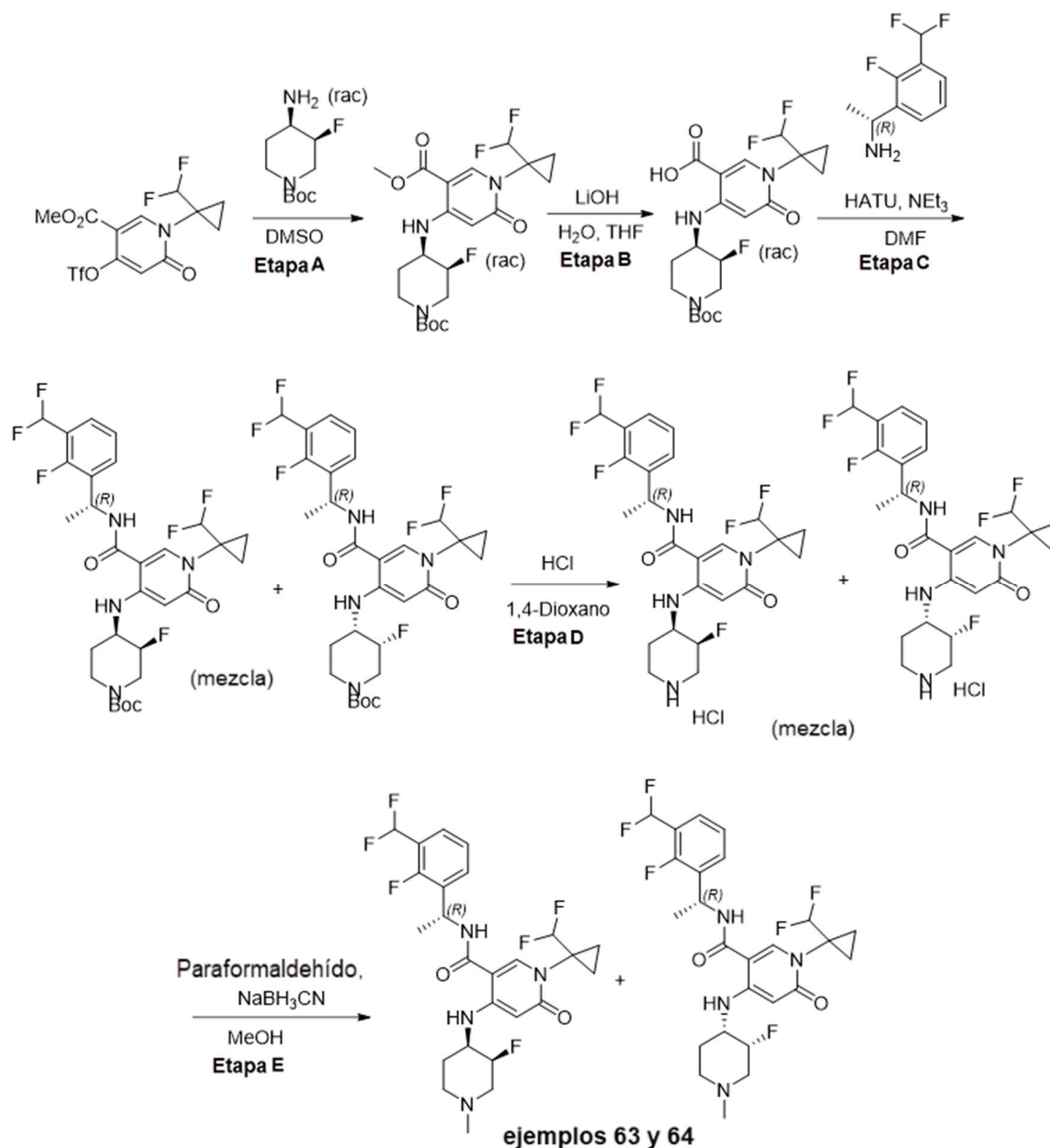
se utilizó en la reacción de la etapa siguiente sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 368,4 [M+H]⁺ para ácido libre.

Etapa C: (R)-4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 62)



[0397]A una solución de 4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)-ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (45 mg, bruto de la etapa anterior) en DMF (2 ml) se añadió trietilamina (36 mg, 0,36 mmol), HATU (91 mg, 0,24 mmol) y (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (25 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM (6 ml) y se lavó con agua (4 ml x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (27 mg, 42 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 539,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (1H), 8,04 (2H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,30 (1H), 5,22 (1H), 3,29–3,17 (1H), 2,73 (2H), 2,34 (2H), 1,80 (2H), 1,56 (1H), 1,48 (3H), 1,38–1,20 (6H), 0,42–0,35 (2H), 0,30–0,22 (2H).

Ejemplos 63 y 64: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)



Etapa A: 4-(((*cis*)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0398] A una mezcla de 1-[1-(difluorometil)ciclopropil]-6-oxo-4-(trifluorometilsulfonilo)piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,38 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió 4-amino-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *cis*-terc-butilo (251 mg, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 6 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml x 3) y salmuera (10 ml x 3). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH=30:1) para proporcionar el compuesto del título impuro (150 mg, aproximadamente 88 % de pureza), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 460,4 [M+H]⁺.

Etapa B: Ácido 4-(((cis)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

[0399] A una mezcla de 4-(((cis)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (130 mg, aproximadamente 88 % de pureza, aproximadamente 0,25 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (23 mg, 0,56 mmol) en agua (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se ajustó el pH=5 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 ml x 3) y salmuera (4 ml x 3), después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (126 mg, bruto). Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 446,4 [M+H]⁺.

Etapa C: (3S,4R)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3R,4S)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

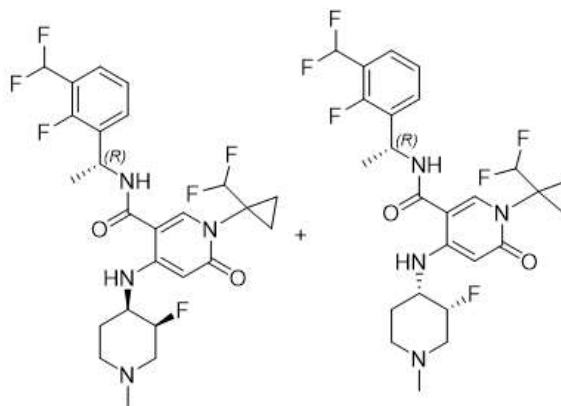
[0400] A una mezcla de ácido 4-(((cis)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (126 mg, bruto) en DMF (5 ml) se añadió HATU (161 mg, 0,42 mmol), trietilamina (86 mg, 0,85 mmol) y clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (76 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (12 ml*3) y salmuera (12 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 7 % en DCM) para proporcionar una mezcla diastereomérica de los compuestos del título (151 mg, 86 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 617,6 [M+H]⁺.

Etapa D: Clorhidrato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y clorhidrato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0401] A una mezcla de (3S,4R)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3R,4S)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (131 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar una mezcla diastereomérica de los compuestos del título brutos (117 mg, bruto). MS obs. (ESI+) 517,5 [M+H]⁺.

Etapa E: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-

1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)



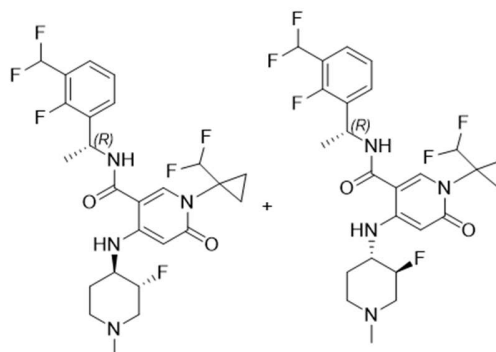
ejemplos 63 y 64

[0402] A una mezcla diastereomérica de clorhidrato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y clorhidrato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (117 mg, bruto, supuesto 0,21 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió paraformaldehído (32 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió cianoborohidruro de sodio (66,5 mg, 1,06 mmol) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 15,5 h. La reacción se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (15 ml x 3) y salmuera (15 ml x 3), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar una mezcla diastereomérica de los compuestos del título (105 mg, 93 % de rendimiento). Los diastereómeros individuales se separaron mediante SFC quiral.

[0403] Ejemplo 63: MS obs. (ESI+) 531,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente:IPA (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,9 min.

[0404] Ejemplo 64: MS obs. (ESI+) 531,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente:IPA (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C). Tiempo de retención = 2,4 min.

Ejemplos 65 y 66: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)



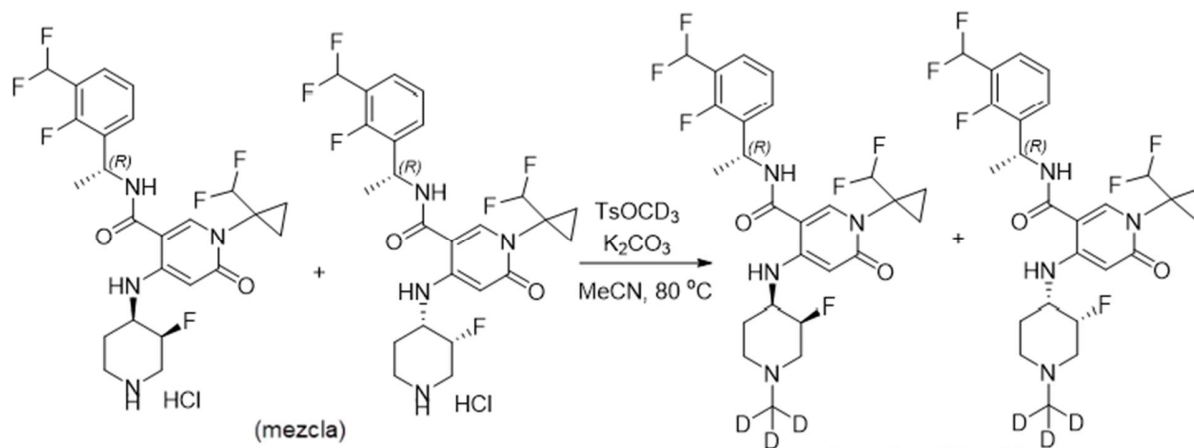
ejemplos 65 y 66

[0405] Los Ejemplos 65 y 66 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los Ejemplos 63 y 64 utilizando 4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo en la etapa A.

[0406] Ejemplo 65: MS obs. (ESI+) 531,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C). Tiempo de retención = 1,3 min.

[0407] Ejemplo 66: MS obs. (ESI+) 531,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C). Tiempo de retención = 2,4 min.

Ejemplos 67 y 68: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-(metil-d₃)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-(metil-d₃)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)



ejemplos 67 y 68

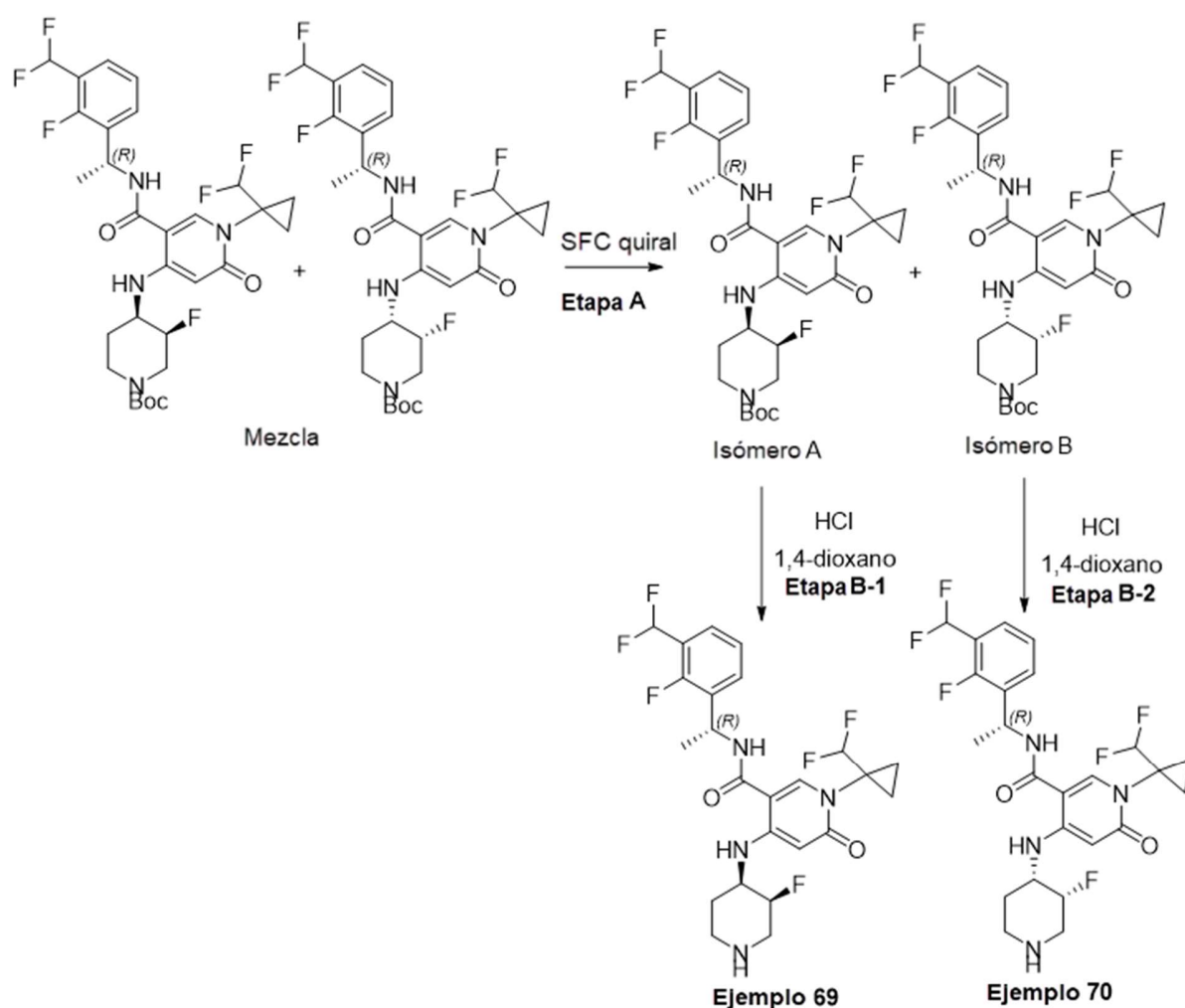
[0408] A una mezcla de clorhidrato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y clorhidrato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (370 mg, bruto, supuesto 0,67 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añadió carbonato de potasio (277 mg,

2,01 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de trideuteriomethyl (126,6 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar una mezcla diastereomérica de los compuestos del título (101 mg, 28 % de rendimiento). Los diastereómeros individuales se separaron mediante SFC quiral y se asignaron arbitrariamente.

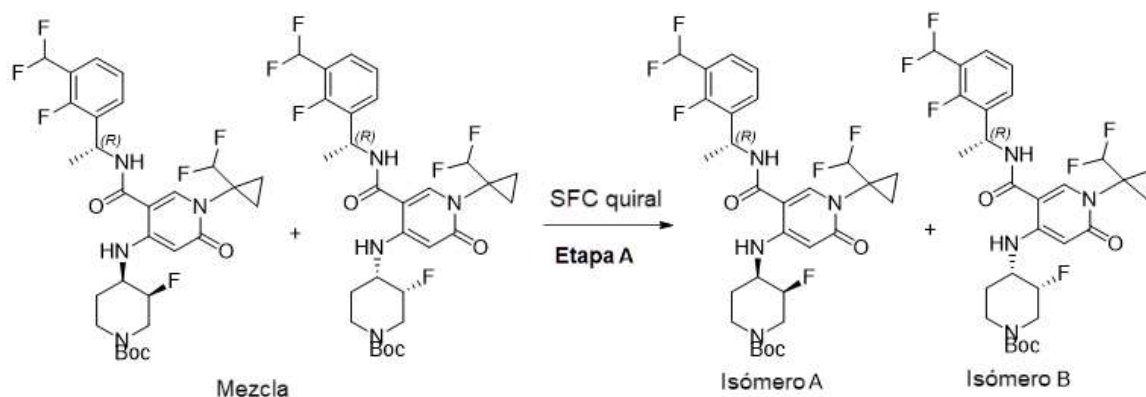
[0409]Ejemplo 67: MS obs. (ESI+) 534,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: IPA (NH₃ 7M al 1 % en MeOH, temp. 40 °C). Tiempo de retención = 1,3 min.

[0410]Ejemplo 68: MS obs. (ESI+) 534,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: IPA(NH₃ 7M al 1 % en MeOH, temp. 40 °C). Tiempo de retención = 1,5 min.

Ejemplos 69 y 70: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**ejemplo 69**, la estereoquímica absoluta del anillo de piperidina se define arbitrariamente) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**ejemplo 70**, la estereoquímica absoluta del anillo de piperidina se define arbitrariamente):



Etapa A: (3S,4R)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [Isómero A, definido arbitrariamente] y (3R,4S)-4-((5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [Isómero B, definido arbitrariamente]

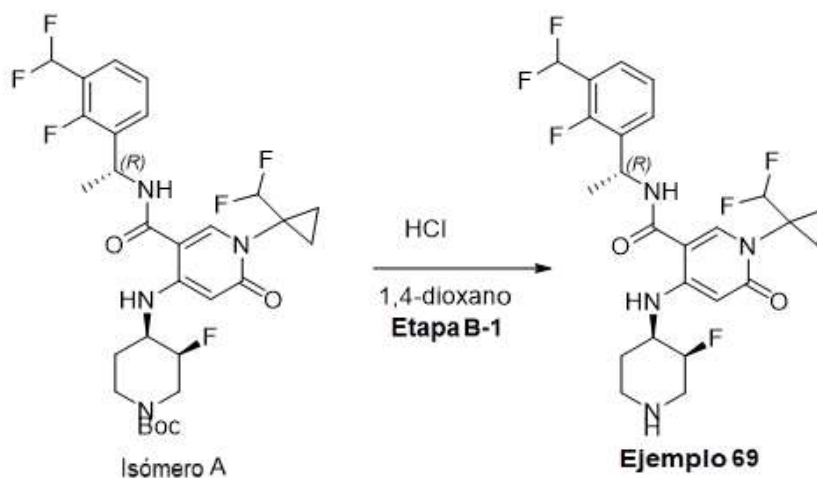


[0411] Una mezcla diastereomérica de (3S,4R)-4-(((5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoyl)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3R,4S)-4-(((5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoyl)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,13 mmol) se separó mediante separación quiral (Daicel IG-3 (4,6*100 mm 3 um), CO₂/EtOH[NH₃ al 1 % (7M en MeOH)]=75/25) para proporcionar los compuestos del título. La estereoquímica del anillo de piperidina es cis, y los diastereómeros se asignan arbitrariamente.

[0412] (3S,4R)-4-(((5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoyl)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Isómero A, asignado arbitrariamente): (36 mg, 45 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 617,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH, temp. 40 °C). Tiempo de retención = 1,3 min.

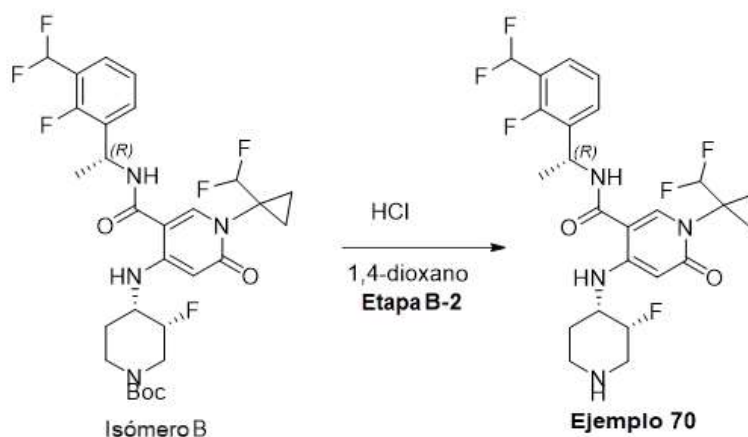
[0413] (3R,4S)-4-(((5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoyl)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Isómero B, asignado arbitrariamente) (31 mg, 39 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 617,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH, temp. 40 °C). Tiempo de retención = 1,8 min.

Etapa B-1: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 69, la estereoquímica absoluta en el anillo de piperidina se define arbitrariamente):



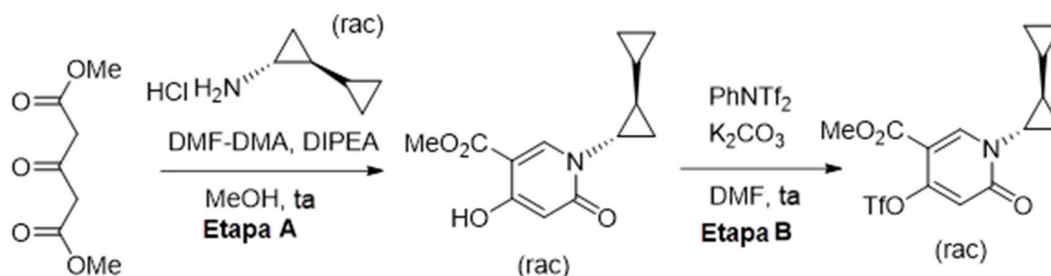
[0414] A una mezcla de (3S,4R)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [Isómero A] (36 mg, 0,06 mmol) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano) (2 ml) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se basificó disolviéndolo en 2 ml de NH₃ 7 M en MeOH. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ 0,1) para obtener el compuesto del título (15,9 mg, 53 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 517,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, Caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH, temp. 40 °C). Tiempo de retención = 2,0 min.

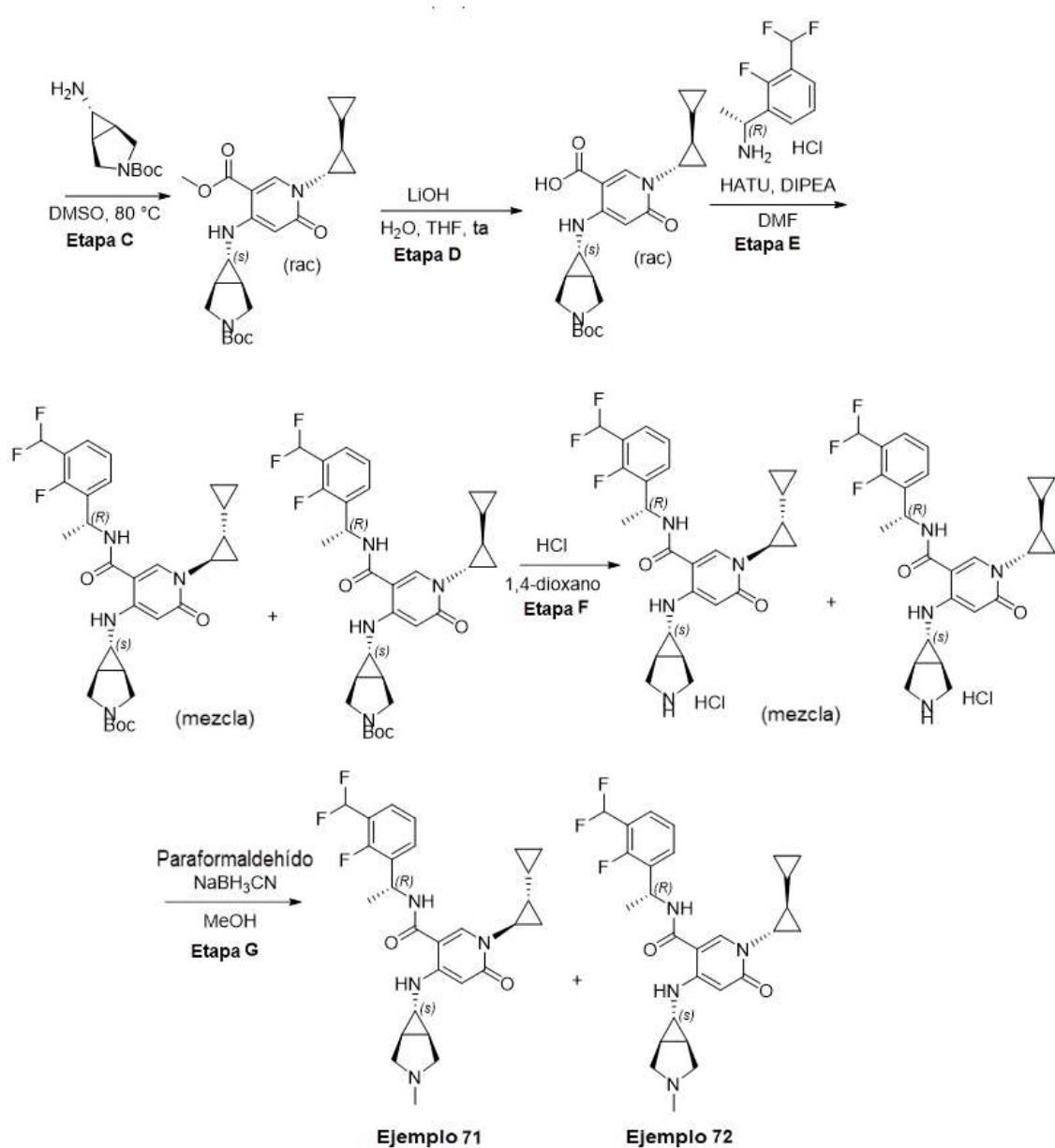
Etapa B-2: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 70, la estereoquímica absoluta en el anillo de piperidina se define arbitrariamente):



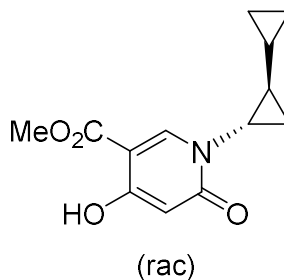
[0415]A una mezcla de (3R,4S)-4-((5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [Isómero B] (31 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl (4M en dioxano, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se basificó disolviéndolo en 2 ml de NH₃ 7 M en MeOH y concentrándolo de nuevo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (17 mg, 65 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 517,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: IG-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH, temp. 40 °C). Tiempo de retención = 1,5 min.

Ejemplos 71 y 72: 1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 71**) y 1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 72**) (diastereómeros sin asignar)



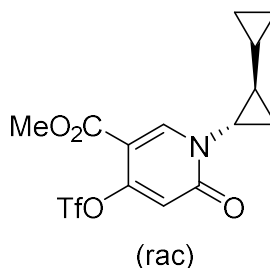


Etapa A: 1-((trans)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



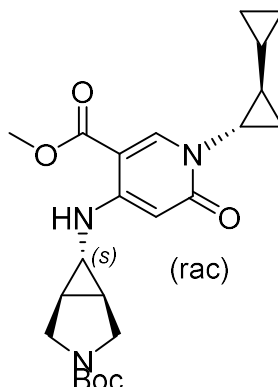
[0416] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (500 mg, 2,87 mmol) en metanol (7 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (410 mg, 3,45 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió clorhidrato de ((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-amina (403 mg, 3,01 mmol) y DIPEA (742 mg, 5,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y DCM (30 ml), y la mezcla se acidificó con ácido cítrico saturado hasta pH~4. A continuación, se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50 %-60 % en PE) permitió obtener el compuesto del título (317 mg, 44 % de rendimiento). (ESI⁺) 250,2 [M+H]⁺.

Etapas B: 1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



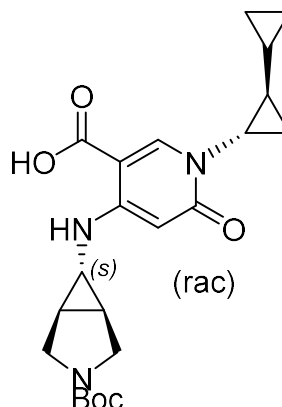
[0417] A una solución de 1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (317 mg, 1,27 mmol) en DMF (5 ml) se añadió N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)anilina (681,50 mg, 1,91 mmol) y carbonato de potasio (527,31 mg, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y se inactivó añadiendo 5 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20 %-30 % en PE) para obtener el compuesto del título (360 mg, 74 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 382,0 [M+H]⁺.

Etapas C: (1R,5S,6s)-6-((1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-5-(metoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



[0418] A una solución de 1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, 14,42 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió (1*R*,5*S*,6*s*)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (5,72 g, 28,85 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA del 50 % al 60 % en PE) para obtener el compuesto del título (5,0 g, 80 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 430,2 [M+H]⁺.

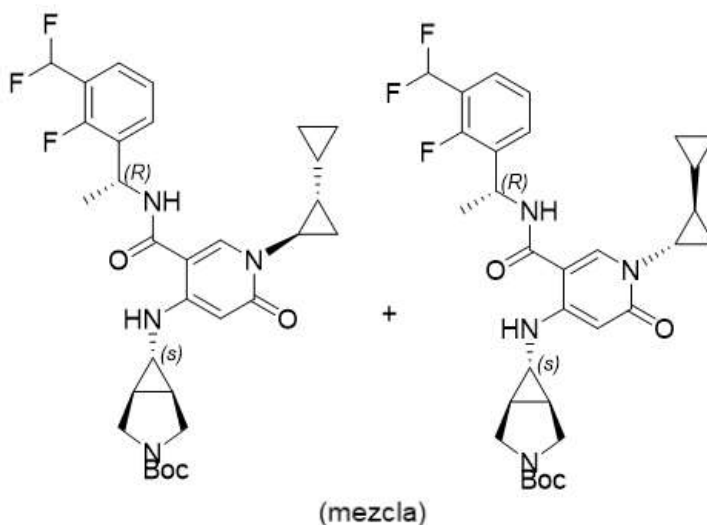
Etapas D: Ácido 1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-4-(((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(tercbutoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



[0419] A una solución de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(((1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-5-(metoxycarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (5,0 g, 11,64 mmol) en THF (20 ml) y agua (5 ml) se añadió LiOH (557 mg, 23,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla se concentró hasta secarse. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH~4. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

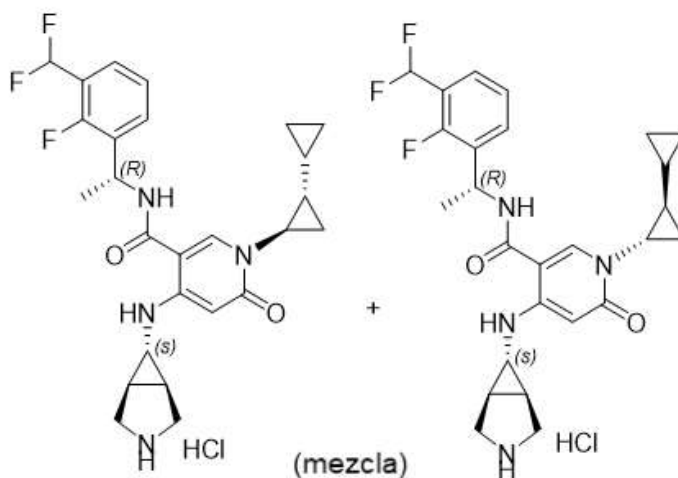
concentraron para obtener el compuesto del título bruto (5,0 g, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 416,3 [M+H]⁺.

Etapa E: (1R,5S,6s)-6-((1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo y (1R,5S,6s)-6-((1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



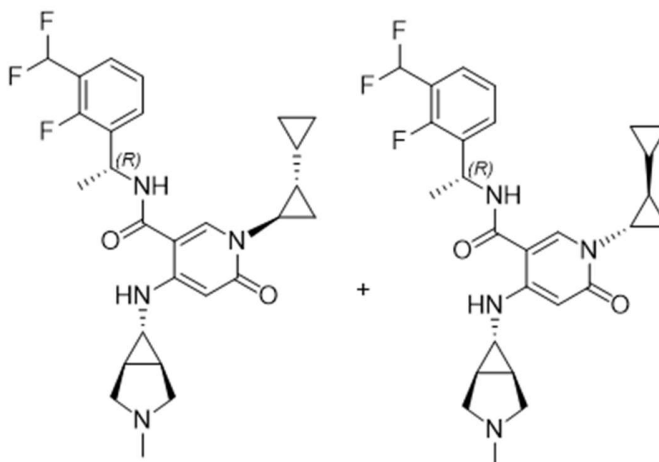
[0420]A una solución de ácido 1-((*trans*)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (5,0 g, bruto) en DMF (50 ml) se añadió HATU (5,95 g, 15,64 mmol) y DIPEA (4,67 g, 36,10 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (3,53 g, 15,64 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 5 %-10 % en DCM) para obtener una mezcla diastereomérica de los compuestos del título (6,50 g, 95 % de rendimiento en dos etapas). MS obs. (ESI+) 587,4 [M+H]⁺.

Etapa F: Clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0421] Una mezcla de (1R,5S,6s)-6-((1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo y (1R,5S,6s)-6-((1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, 11,08 mmol) en HCl (4M en 1,4-dioxano, 30 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta secarse para obtener los compuestos del título como mezcla diastereomérica (6 g, bruto). Este material se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 487,2 [M+H]⁺

Etapas G: 1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplos 71 y 72, diastereómeros sin asignar)



Ejemplos 71 y 72

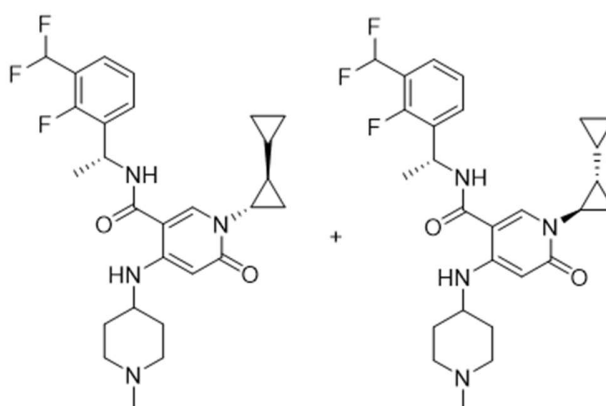
[0422] A una solución clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (220 mg, 0,42 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió paraformaldehído (63,2 mg) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió cianoborohidruro de sodio (132 mg, 2,10 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,8 %) para obtener 80 mg de los compuestos del título como mezcla diastereomérica.

[0423] Los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral (Daicel AD (25*250 mm, 10 µm), CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)]=75/25) para obtener los compuestos del título.

[0424] Ejemplo 71: MS obs. (ESI+) 501,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: AD-3, 4,6*100 mm 3 µm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min.

[0425] Ejemplo 72: MS obs. (ESI+) 501,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: AD-3, 4,6*100 mm 3 µm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min.

Ejemplos 73 y 74: 1-((1R,2S)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((1S,2R)-[1,1'-bi(ciclopropan)]-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida [diastereómeros sin asignar]



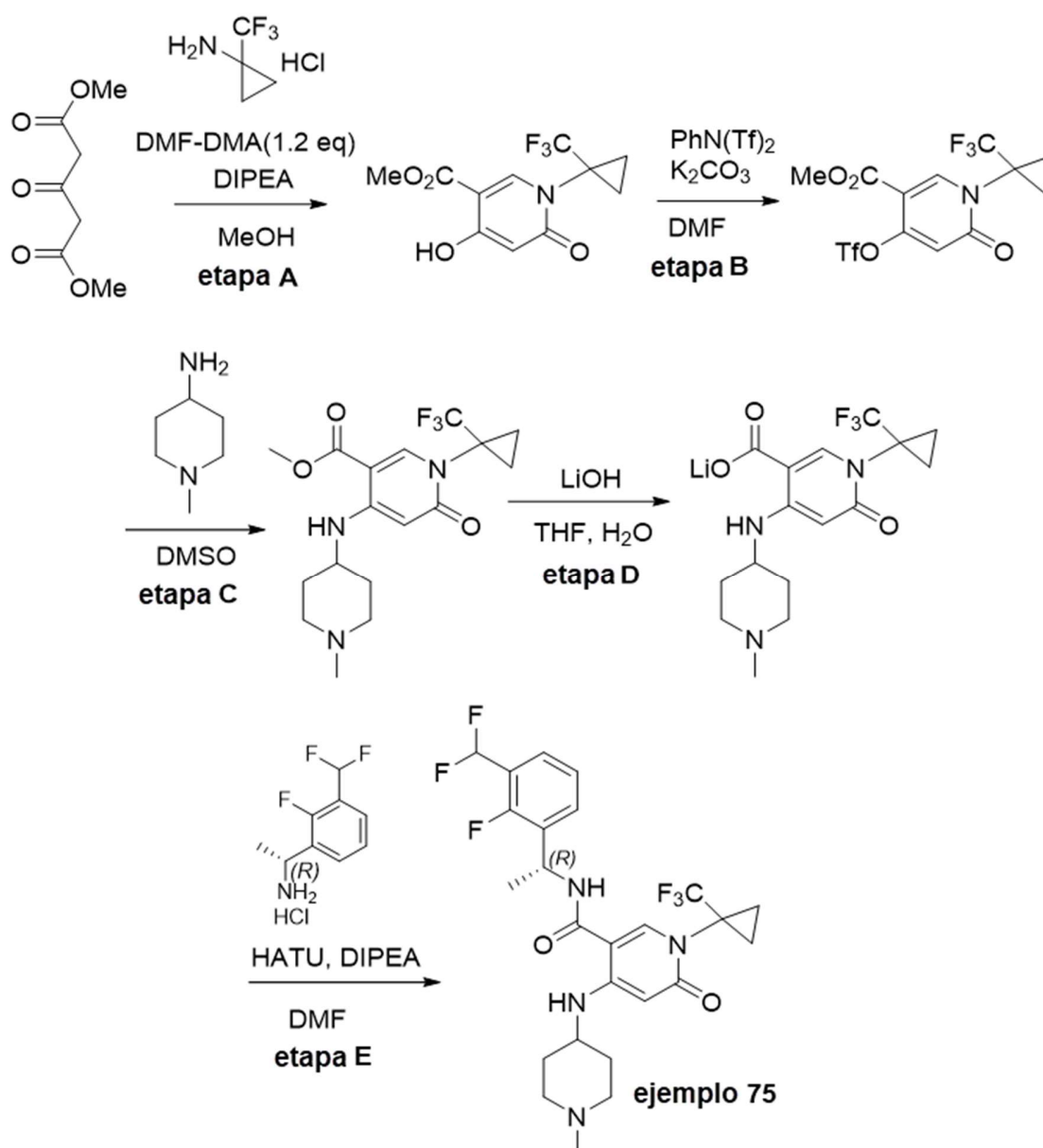
ejemplos 73 y 74

[0426] Los ejemplos 73 y 74 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los ejemplos 71 y 72, etapas A-E, sustituyendo 1-metilpiperidin-4-amina en lugar de (1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo en la etapa C.

[0427] Ejemplo 73: MS obs. (ESI+) 503,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,8 min.

[0428] Ejemplo 74: MS obs. (ESI+) 503.5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min.

Ejemplo 75: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 4-hidroxi-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0429] A una solución de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (804 mg, 6,75 mmol) en MeOH (20,0 ml) se añadió 3-oxopentanedioato de dimetilo (979 mg, 5,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (1,0 g, 6,20 mmol) y DIPEA (1,25 g, 12,40 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (25 ml), y la suspensión se ajustó a pH~11. La solución se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se recogió y se acidificó con ácido cítrico saturado hasta pH~4. A continuación, la mezcla acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título bruto (1,1 g, bruto). Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 278,0 [M+H]⁺.

Etapa B: 6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0430] A una solución de 4-hidroxi-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,1 g, bruto, supuesto 3.97 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (2,13 g, 5,95 mmol) en DMF seco (14,8 ml) se añadió carbonato de potasio (1,65 g, 11,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40 % en PE) para obtener el compuesto del título (600 mg, 37 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 410,0 [M+H]⁺.

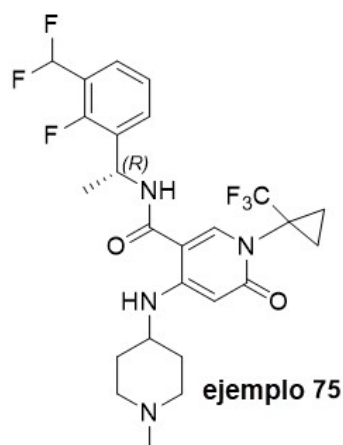
Etapa C: 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0431] A una solución de 6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxy)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,73 mmol) en DMSO (5,0 ml) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (334 mg, 2,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se separó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (170 mg, bruto). Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 374,1 [M+H]⁺.

Etapa D: 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

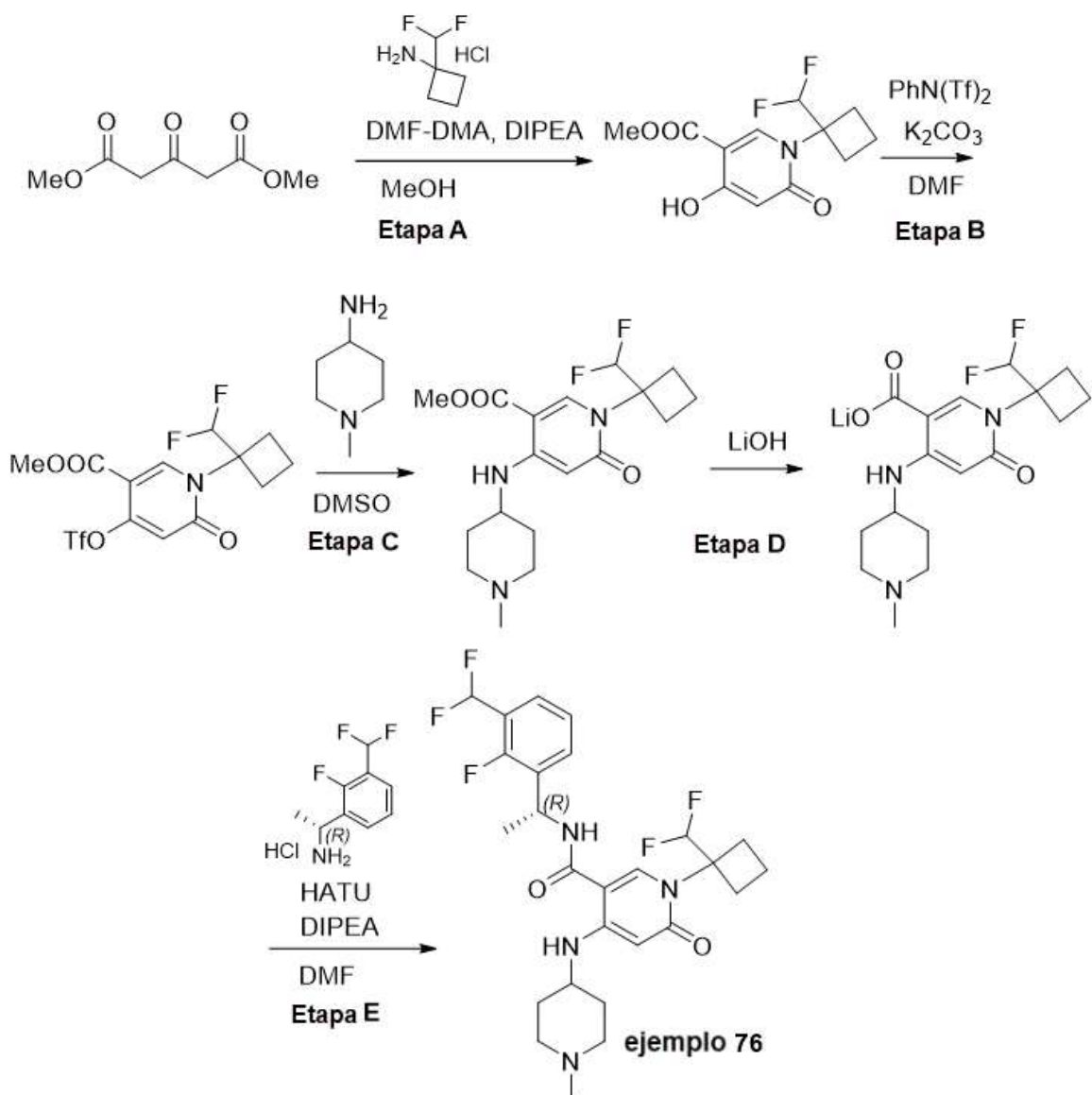
[0432] A una suspensión de 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (200 mg, bruto, supuesto 0,53 mmol) en H₂O (0,75 ml) se añadió LiOH (26 mg, 1,07 mmol) y THF (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (200 mg, bruto), que se utilizó directamente en la etapa siguiente. MS obs. (ESI+) 360,1 [M+H]⁺.

Etapa E: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 75)



[0433] A una solución de 4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (105 mg, bruto, supuesto 0,29 mmol) y clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (79 mg, 0,35 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HATU (167 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (151 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (MeOH/H₂O/NH₃H₂O al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (63,6 mg). MS obs. (ESI+) 531,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 76: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0434] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del **ejemplo 75**, etapa A, utilizando clorhidrato de 1-(difluorometil)ciclobutan-1-amina en lugar de clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina. MS obs. (ESI⁺) 274,3 [M+H]⁺.

Etapa B: 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0435] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del **ejemplo 75**, etapa B, comenzando con 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo. MS obs. (ESI⁺) 406,4 [M+H]⁺.

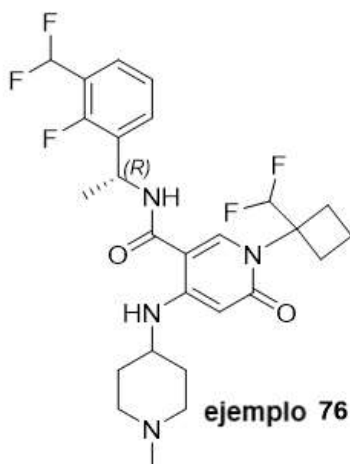
Etapa C: 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0436] A una solución de 3-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohexa-1,5-dieno-1-carboxilato de metilo (151 mg, 0,37 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (128 mg, 1,12 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 0 % al 20 % en DCM) para obtener el compuesto del título (123 mg, 89 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 370,5[M+H]⁺.

Etapa D: 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

[0437] Preparado de acuerdo con un procedimiento análogo al del **ejemplo 75**, etapa D, comenzando con 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo. El material se utilizó bruto en la siguiente etapa. MS obs. (ESI⁺) 356,4 [M+H]⁺.

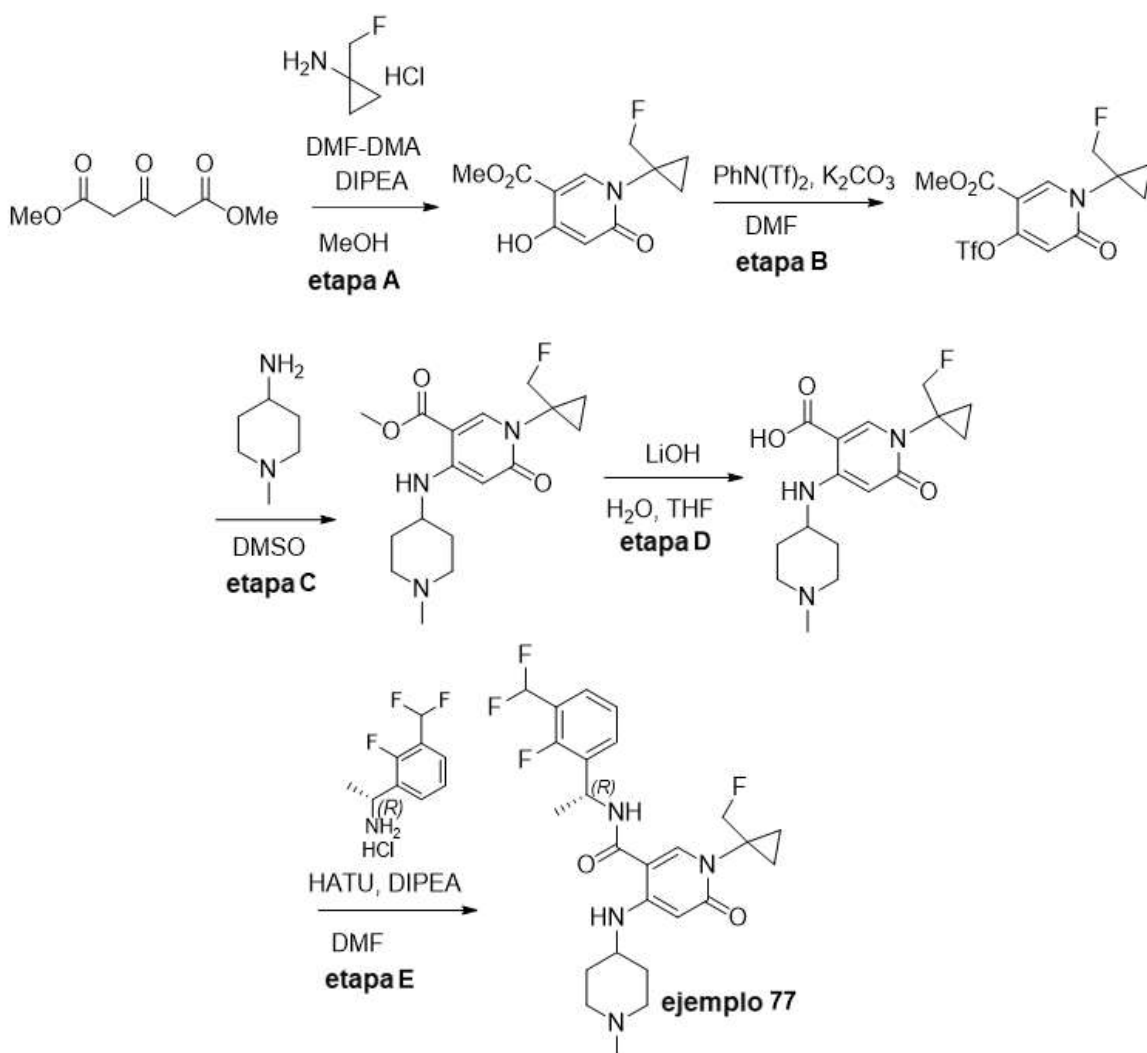
Etapa E: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 76)



[0438] Se preparó (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida de acuerdo con un procedimiento análogo al del **ejemplo 75**, etapa E, comenzando con 1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litiobruto. MS obs. (ESI⁺) 527,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (1H), 7,90 (1H), 7,74 (1H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,36 (1H), 5,30 (1H), 5,20 (1H), 3,23 (1H), 2,64 (4H), 2,54 (2H), 2,12 (3H), 2,07 (2H), 1,97 – 1,75 (4H), 1,48 (3H), 1,42 – 1,26 (2H).

Ejemplo 77: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-

carboxamida



Etapa A: 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0439] Se preparó 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 75, etapa A, comenzando con clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclopropan-1-amina en lugar de clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina. MS obs. (ESI⁺) 242,3 [M+H]⁺.

Etapa B: 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0440] Se preparó 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 75, etapa B, comenzando con 1-(1-

(fluorometil)ciclopropil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo. MS obs. (ESI+) 374,3 [M+H]⁺.

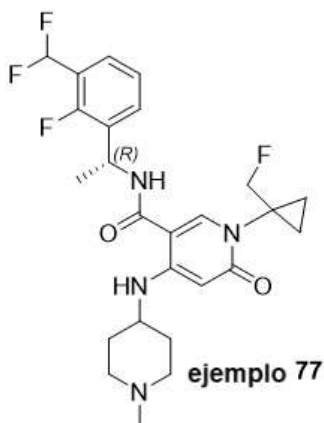
Etapa C: 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0441] Se preparó 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 75, etapa C, comenzando con 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo. MS obs. (ESI+) 338,4 [M+H]⁺.

Etapa D: Ácido 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

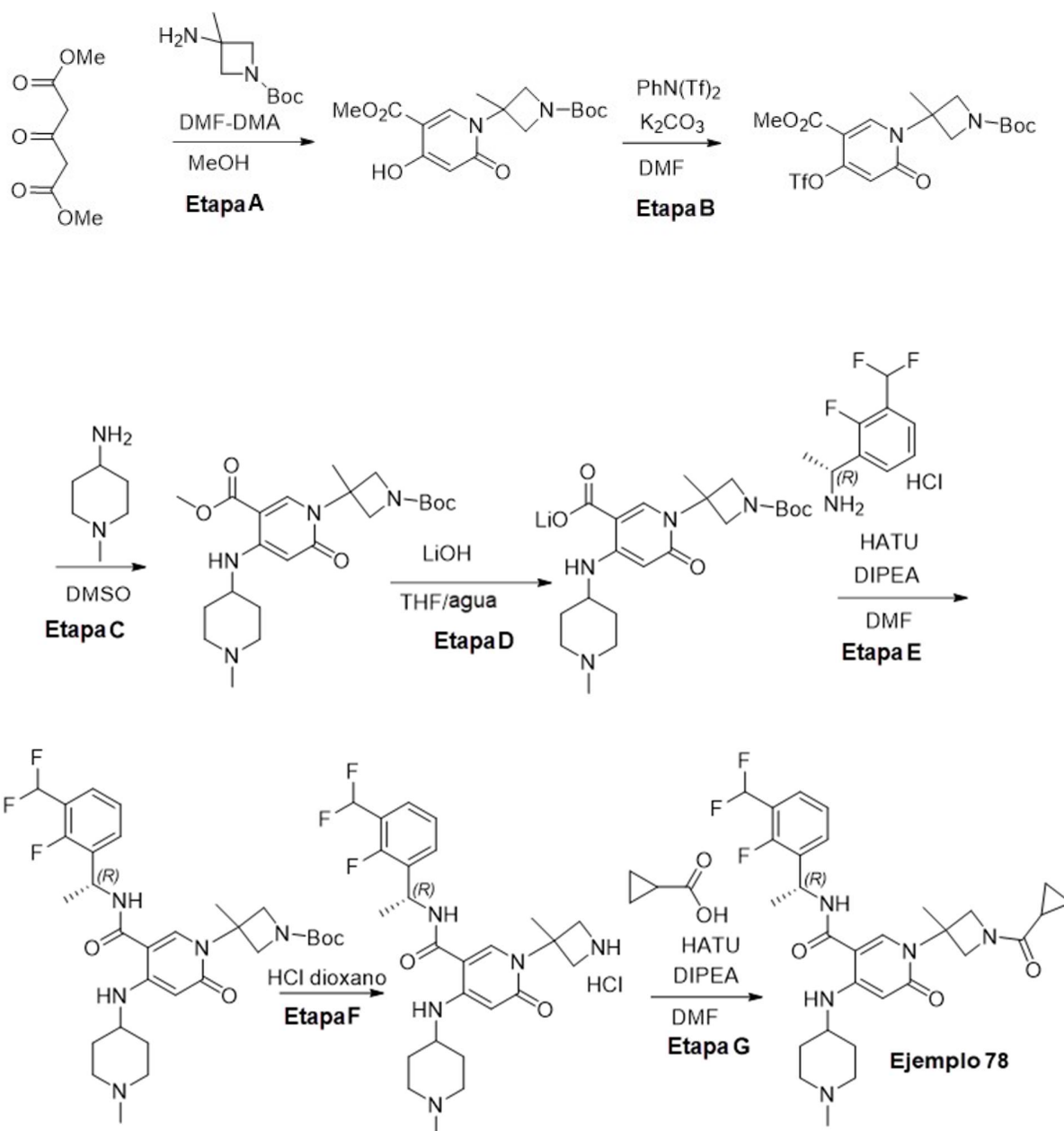
[0442] A una suspensión de 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (95 mg, 0,28 mmol) en H₂O (0,5 ml) y THF (1,5 ml) se añadió LiOH (10 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 con HCl (3M) y, a continuación, se concentró al vacío para obtener el compuesto del título bruto (91 mg, bruto). El material bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 324,3 [M+H]⁺.

Etapa E: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 77)



[0443] A una solución de ácido 1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (91 mg, bruto) y clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (76 mg, 0,33 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió HATU (161 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (146 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró directamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) seguida de una columna de fase inversa (C18, MeCN/agua) para obtener el compuesto objetivo (21 mg) como sólido blanco. MS obs. (ESI+) 495,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,05 (1H), 7,57 – 7,49 (2H), 7,30 (1H), 7,14 (1H), 5,45 (1H), 5,41 (1H), 4,58 (2H), 5,38 (1H), 2,81 – 2,70 (2H), 2,39 – 2,31 (5H), 2,00 (2H), 1,60 – 1,52 (5H), 1,32 – 1,23 (4H).

Ejemplo 78: (R)-1-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0444] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (100 mg, 0,57 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (82 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla 3-amino-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (118 mg,

0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 % al 30 % en PE) para obtener el compuesto del título (92 mg, 47 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 339,4 [M+H]⁺.

Etapa B: 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0445] A una solución de 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (92 mg, 0,27 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (146 mg, 0,41 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió carbonato de potasio (113 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el pH se ajustó a ~4 con ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 % al 50 % en PE) para obtener el compuesto del título (113 mg, 88 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 471,3 [M+H]⁺.

Etapa C: 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0446] Se agitó durante 3 h a 80 °C una solución de 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (113 mg, 0,24 mmol) y 1-metilpiperidín-4-amina (82 mg, 0,72 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 % al 20 % en PE) para obtener el compuesto del título (37 mg, 35 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 435,3 [M+H]⁺.

Etapa D: 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

[0447] A una solución de 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (37 mg, 0,09 mmol) en THF (4 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (4 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título bruto (36 mg, bruto). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 421,4 [M+H]⁺.

Etapa E: (R)-3-(5-((1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

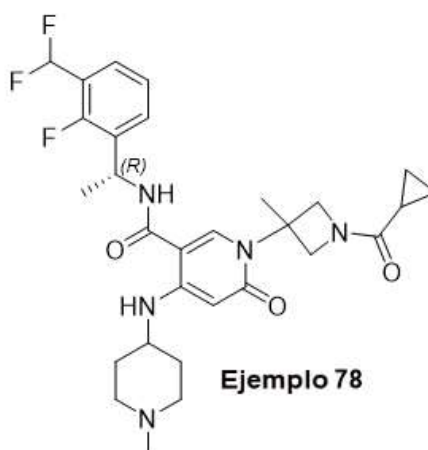
[0448] A una solución de 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (36 mg, bruto) en DMF (5 ml) se añadió HATU (47 mg, 0,12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (32 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (28 mg, 0,12 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y

se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 0 % al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (43 mg, 87 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 592,5 [M+H]⁺.

Etapa F: Clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-metilazetidin-3-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0449] Se agitó una solución de (R)-3-(5-((1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0,07 mmol) en HCl (4M en 1,4-dioxano, 5 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título bruto (38 mg, bruto). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 492,6 [M+H]⁺.

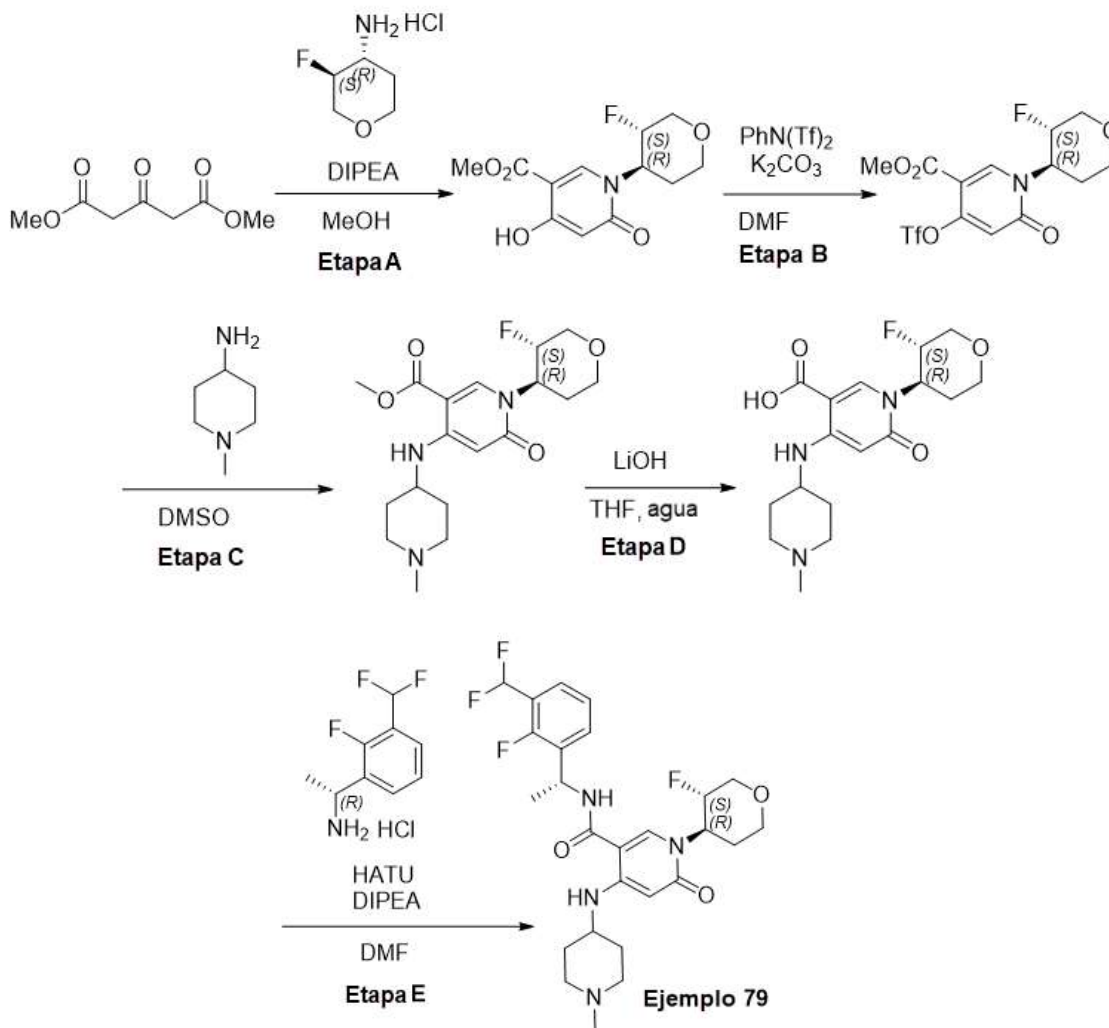
Etapa G: (R)-1-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-metilazetidin-3-il)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 78)



[0450] A una solución de ácido ciclopropanocarboxílico (4 mg, 0,05 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (27 mg, 0,07 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (19 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-metilazetidin-3-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (38 mg, bruto) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 0 % al 20 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (MeCN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (9,26 mg) como sólido blanco. MS obs. (ESI+) 560,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,72 (1H), 7,87 – 7,83 (2H), 7,64 (1H), 7,53 (1H), 7,36 – 7,09 (2H), 5,28 (1H), 5,22 (1H), 4,58 (1H), 4,40 (1H), 4,32 (1H), 3,91 (1H), 3,22 (1H), 2,60 – 2,48 (2H), 2,13

(3H), 2,07 (2H), 1,84 – 1,79 (2H), 1,70 (3H), 1,59 (1H), 1,48 (3H), 1,41 – 1,28 (2H), 0,74 – 0,67 (4H).

Ejemplo 79: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0451] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (259 mg, 1,48 mmol) en metanol (2 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (193 mg, 1,62 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A la mezcla de reacción se añadió (3S,4R)-3-fluorotetrahidropiran-4-amina;clorhidrato (210 mg, 1,35 mmol) y DIPEA (349 mg, 2,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y DCM (30 ml), y la mezcla se acidificó con ácido cítrico saturado hasta pH~4. A continuación, se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 50 % al 60 % en PE) para obtener el compuesto del título (184 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS obs. (ESI+) 272,1 [M+H]⁺.

Etapa B: 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0452] A una solución de 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (184 mg, 0,68 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)anilina (364 mg, 1,02 mmol) y carbonato de potasio (281 mg, 2,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en agua fría (20 ml) y se acidificó con ácido cítrico saturado hasta pH~4. A continuación, se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EA del 20 % al 30 % en PE) para obtener el compuesto del título (250 mg, 91 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 404,2 [M+H]⁺.

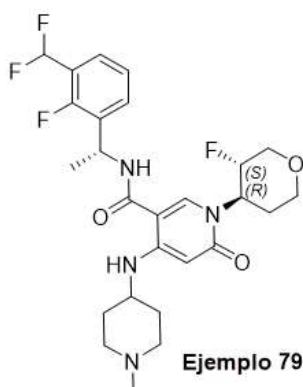
Etapa C: 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0453] A una solución de 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,62 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (212 mg, 1,86 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 10-20 % en DCM) para obtener el compuesto del título (180 mg, 79 % de rendimiento, aproximadamente 85 % de pureza). Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 368,2 [M+H]⁺.

Etapa D: Ácido 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

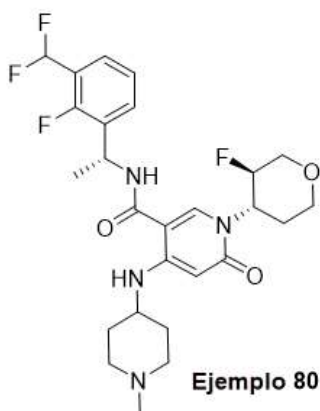
[0454] A una solución de 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (80 mg, pureza aproximada del 85 %, 0,18 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió LiOH (11 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró directamente hasta secarse. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y DCM (20 ml). La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH~4 y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (80 mg, bruto). Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 354,2 [M+H]⁺.

Etapa E: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 79)



[0455] A una solución de ácido 1-((3S,4R)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (80 mg, bruto, supuesto 0,22 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (112 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (88 mg, 0,68 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió clorhidrato de (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (66 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 30 % al 40 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (MeCN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (13 mg). MS obs. (ESI⁺) 525,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,73 (1H), 8,24 (1H), 8,12 (1H), 7,65 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 5,32 (1H), 5,27 (1H), 5,25 – 4,99 (2H), 4,22 (1H), 3,96 (1H), 3,51 (1H), 3,38 (1H), 3,23 (1H), 2,56 (2H), 2,22 – 2,11 (4H), 2,07 (2H), 1,84 (3H), 1,50 (3H), 1,43 – 1,27 (2H).

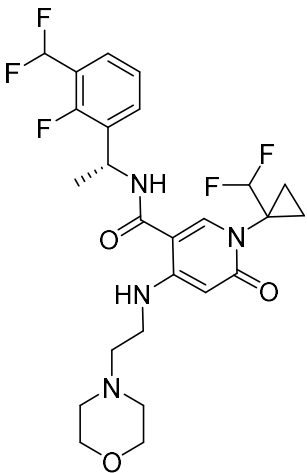
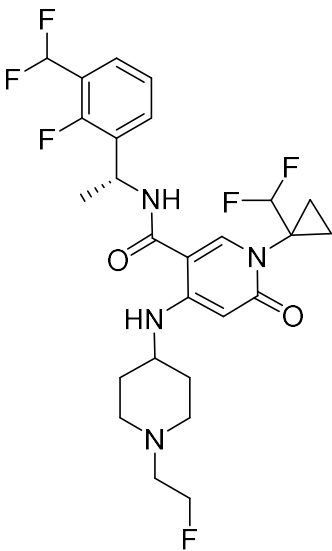
Ejemplo 80: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3R,4S)-3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

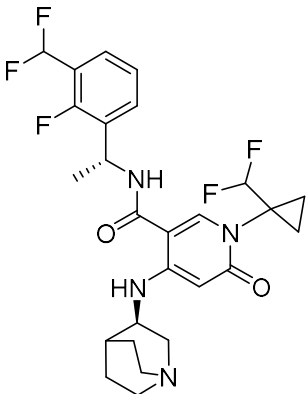
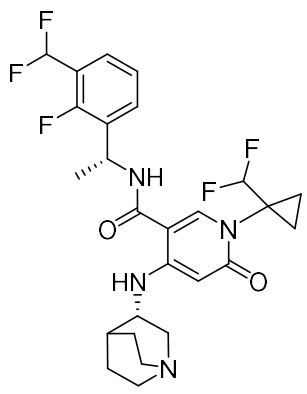


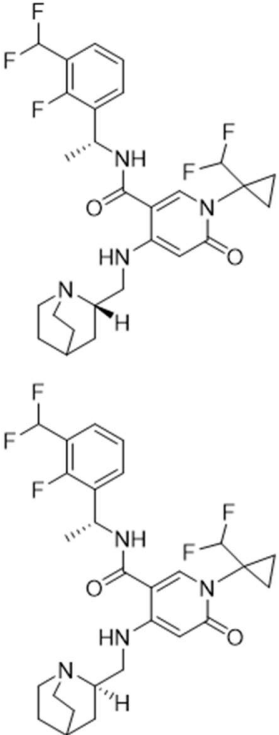
[0456] El ejemplo 80 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 79, etapas A-E, utilizando clorhidrato de (3R,4S)-3-

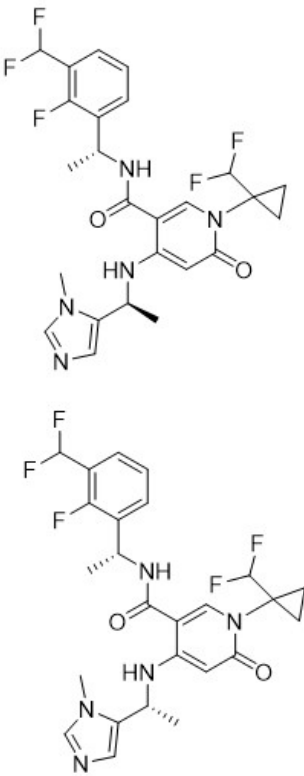
fluorotetrahidropiran-4-amina en la etapa A en lugar de clorhidrato de (3S,4R)-3-fluorotetrahidropiran-4-amina. MS obs. (ESI+) 525,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 ppm (1H), 8,25 (1H), 8,13 (1H), 7,66 (1H), 7,53 (1H), 7,39 – 7,08 (2H), 5,32 (1H), 5,27 (1H), 5,25 – 4,96 (2H), 4,22 (1H), 3,95 (1H), 3,51 (1H), 3,38 (1H), 3,22 (1H), 2,55 (2H), 2,27 – 2,04 (6H), 1,89 – 1,77 (3H), 1,49 (3H), 1,34 (2H).

[0457] Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 62:

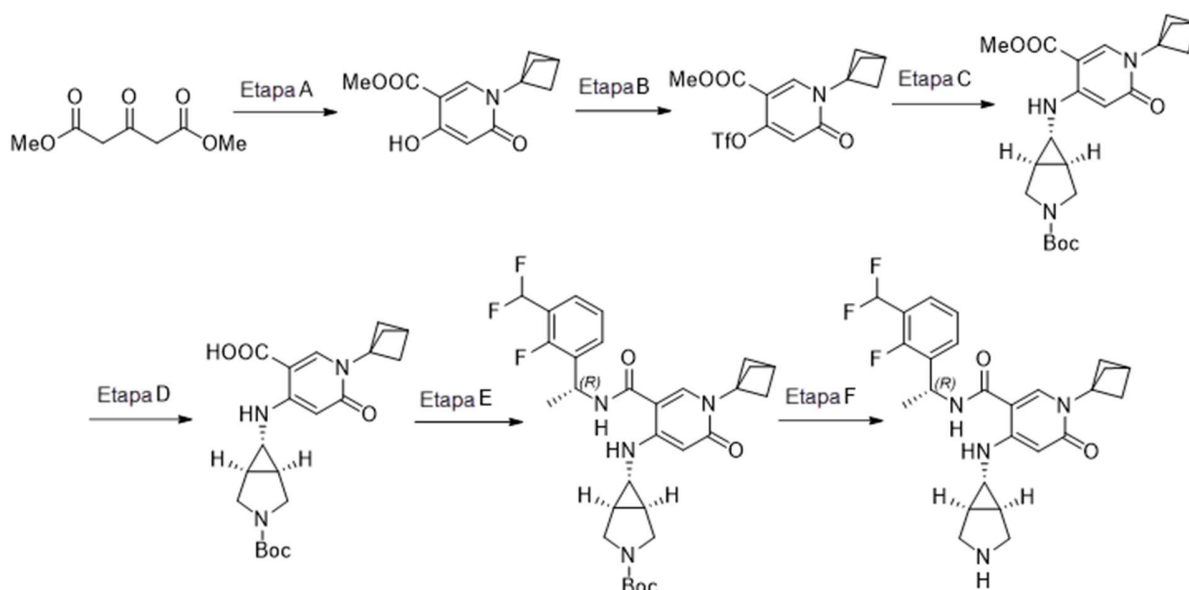
Ejemplo n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Caracterización
81		(R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((2-morfolinoetil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 529,5 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,77 (1H), 8,01 (1H), 7,94 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,39 – 7,03 (2H), 6,23 (1H), 5,29 (1H), 5,17 (1H), 3,56 – 3,40 (4H), 3,08 (2H), 2,45 (2H), 2,33 (4H), 1,48 (3H), 1,38 – 1,27 (4H).
82		(R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 545,5 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (1H), 8,04 (2H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,22 (1H), 6,24 (1H), 5,37 – 5,26 (1H), 5,23 (1H), 4,55 (1H), 4,43 (1H), 3,25 (1H), 2,68 (2H), 2,63 – 2,52 (2H), 2,22 (2H), 1,84 (2H), 1,48 (3H), 1,42 – 1,12 (6H).

83		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((R)-quinuclidin-3-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 525,4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 (1H), 8,36 (1H), 8,06 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 6,24 (1H), 5,32 (1H), 5,13 (1H), 3,39 (1H), 3,19 (1H), 2,65 (4H), 2,34 – 2,22 (1H), 1,84 (1H), 1,62 – 1,53 (2H), 1,49 (4H), 1,40-1,23 (5H).
84		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((S)-quinuclidin-3-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 525,2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,88 (1H), 8,41 (1H), 8,09 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,23 (1H), 6,24 (1H), 5,33 (1H), 5,16 (1H), 3,50 (1H), 3,32 (1H), 2,77 (4H), 2,44 (1H), 1,88 (1H), 1,63 (2H), 1,57 – 1,42 (5H), 1,35 (4H).

85 y 86	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((S)-quinuclidin-2-il)metil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((R)-quinuclidin-2-il)metil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 85:</u> MS obs. (ESI+) 539,5 [M+H]⁺ UPCC quiral analítica: (columna: (R,R)-Whelk-O1, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,8 min. <u>Ejemplo 86:</u> MS obs. (ESI+) 539,5 [M+H]⁺ UPCC quiral analítica: (columna: (R,R)-Whelk-O1, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min.
-----------------------	--	--	---

87 y 88	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((S)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	Ejemplo 87: MS obs. (ESI+) 524,4 [M+H]⁺ UPCC quiral analítica: (columna: OD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,2 min. Ejemplo 88: MS obs. (ESI+) 524,4 [M+H]⁺ UPCC quiral analítica: (columna: OD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min.
-----------------------	--	--	---

Ejemplo 89: 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0458] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (320 mg, 1,84 mmol) en metanol (5 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (263 mg, 2,20 mmol, 1,2 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla se añadieron cloruro de biciclo[1.1.1]pentan-1-aminio (200 mg, 1,67 mmol) y DIPEA (648 mg, 5,02 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 0-50 %) para obtener el compuesto del título (225 mg, 57 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 236,2 ([M+H]⁺)

Etapa B: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0459] A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (225 mg, 0,96 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (513 mg, 1,43 mmol) y carbonato de potasio (397 mg, 2,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después lo cual se diluyó en DCM (100 ml). La mezcla se lavó con agua helada (100 ml x 3) y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE, 0-40 %) para obtener el compuesto del título (262 mg, 74 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 368,3 ([M+H]⁺).

Etapa C: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(metoxycarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo:

[0460] A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (344 mg, 0,94 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió (1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (371 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se lavó con agua (100 ml x 3) y la capa orgánica

se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/DCM, 10%-40 %) para obtener el compuesto del título (364 mg, 93 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 416,4 ([M+H]⁺).

Etapas D: Ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

[0461] A una solución de (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(metoxycarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (364 mg, 0,88 mmol) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido de litio (62,94 mg, 2,63 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que se concentró directamente. El residuo se disolvió en agua (10 ml), luego el pH se ajustó a 2 con HCl acuoso (1 M) a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (340 mg, bruto) que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 402,4 ([M+H]⁺).

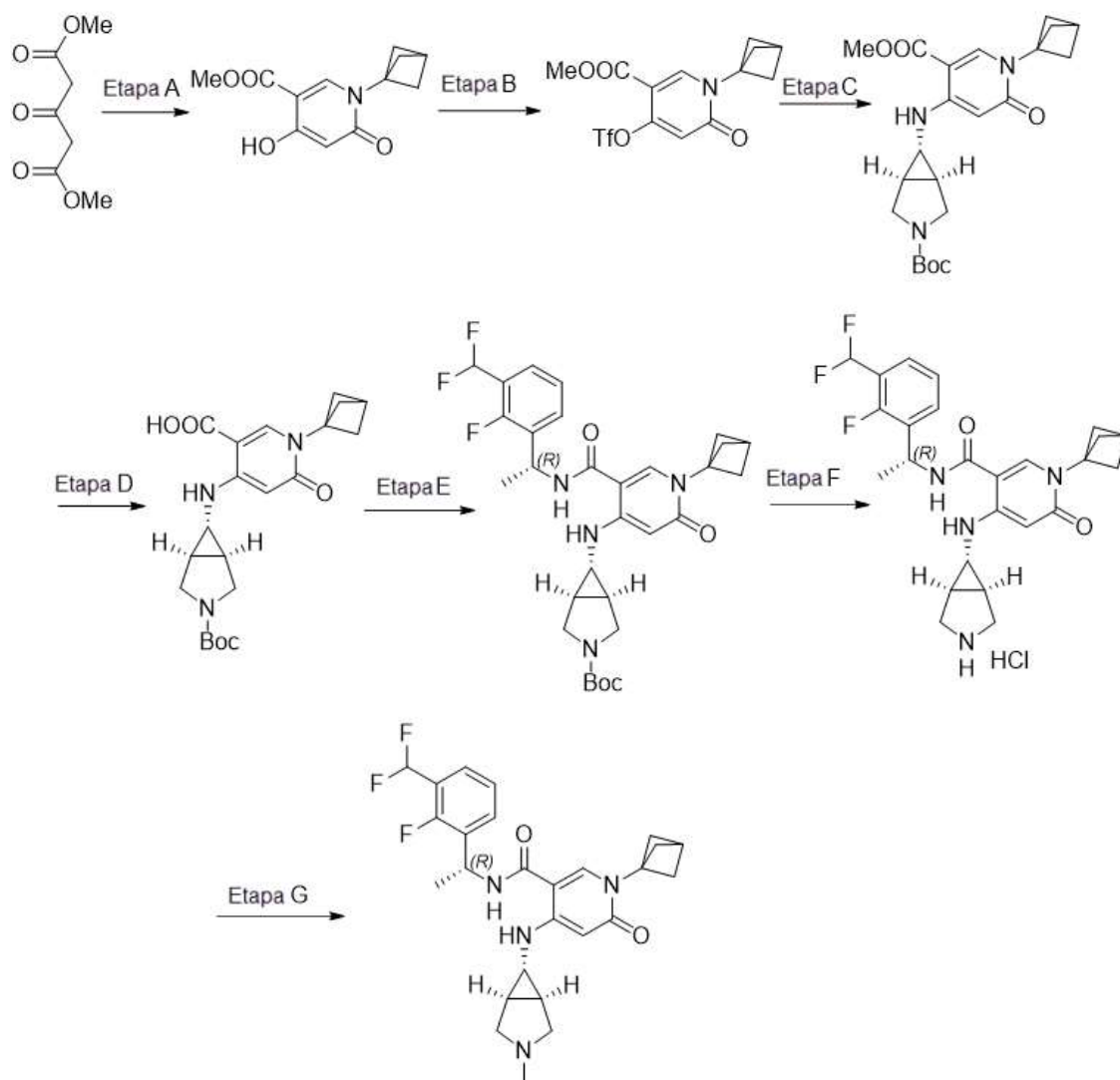
Etapas E: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0462] A una solución de ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (340 mg, bruto, supuesto 0,85 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió HATU (483,04 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (257 mg, 2,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (192 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (80 ml) y se lavó con agua (80 ml x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/DCM, 0-50 %) para obtener el compuesto del título (350 mg, 72 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 573,5 ([M+H]⁺).

Etapas F: 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 89)

[0463] Una mezcla de (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,19 mmol) en HCl 4M /1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NH₃/MeOH 7M (5 ml). El residuo se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ 10 mM) para obtener el compuesto del título (12,8 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS obs. (ESI+) 473,5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (1H), 7,74 (1H), 7,68 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,30 (1H), 5,25 (1H), 2,97 (2H), 2,69 (1H), 2,62 (1H), 2,29 (6H), 2,17 (1H), 1,46 (5H).

Ejemplo 90: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0464] Se disolvió 3-oxopentanedioato de dimetilo (1,11 eq) en AcOH (0,2 eq) y se enfrió a 0 °C. Se añadió dimetilformamida dimetilacetal (1,11 eq) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora más, momento en el que se añadió MeOH (2V), seguido de cloruro de biciclo[1.1.1]pentan-1-aminio (1 eq). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,50 eq) gota a gota durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en HCl enfriado (1,1 M acuoso, 2,0 eq), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Los sólidos se filtraron, se aclararon con agua y se secaron al vacío

para obtener el compuesto del título (94 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 236,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (1H), 7,97 (1H), 5,61 (1H), 3,81 (3H), 2,64 (1H), 2,29 (6H).

Etapa B: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0465] Se disolvió 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,0 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (7,5 vol) seguido de la adición de K₃PO₄ (1,20 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (1,05 eq) y se calentó la reacción a 45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua helada (20 vol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora más y después se filtró. Los sólidos resultantes se lavaron con agua y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (95 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 368,0 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,20 (1H), 6,56 (1H), 3,83 (3H), 2,70 (1H), 2,35 (6H).

Etapa C: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(metoxycarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo:

[0466] A una mezcla de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,00 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (5 vol) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,20 eq) seguido de terc-butilo (1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (1,05 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (25 vol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora más y después se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron al vacío hasta alcanzar un peso constante para obtener el compuesto del título (95 % de rendimiento), que se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 416,3 ([M+H]⁺).

Etapa D: Ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

[0467] A una suspensión de (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(metoxycarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,00 eq) en THF (2 vol) se añadió hidróxido de sodio (2,0 eq, disuelto en 8 vol de agua). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 horas hasta que la reacción se completó según HPLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la solución se vertió lentamente en agua helada (25 vol). Se añadió ácido cítrico acuoso 2M a la mezcla hasta alcanzar un pH ~4. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtraron los sólidos y se enjuagaron con agua. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (96 % de rendimiento), que se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 402,2 ([M+H]⁺).

Etapa E: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0468] A una solución de ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (1,00 eq) en N,N-dimetilacetamida (5 vol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,0 eq), HOBt (0,3 eq), EDCI (1,2 eq) y (R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina (1,05 eq). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 h hasta la finalización de la reacción según HPLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua helada (30 vol), generándose un precipitado. La mezcla se agitó durante 1 hora y, a continuación, los sólidos se filtraron y enjuagaron con agua. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título. Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 573,4 ([M+H]⁺).

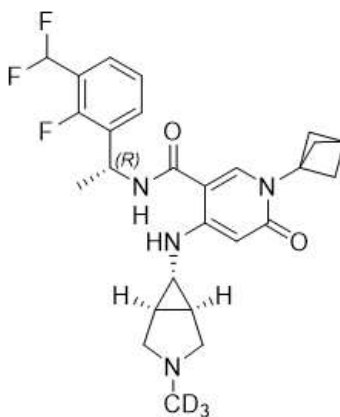
Etapas F: Clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0469] Se disolvió (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (1,00 eq) se disolvió en HCl (2M en EtOAc, 10 vol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción según HPLC, se añadió MTBE (10 vol) a la mezcla y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título bruto. Este material se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 473,4 ([M+H]⁺).

Etapas G: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 90)

[0470] A una solución de clorhidrato de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (1,00 eq) en EtOH (7 vol) se añadió NaBH(OAc)₃ en porciones mientras se mantenía una temperatura de reacción de 0-5 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla formalina (37 % en agua, 2 eq) a 0-5 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a esta temperatura durante otros 30 minutos y se inactivó con agua (5 vol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. En este momento, se añadió agua adicional (45 vol) y se basificó la mezcla hasta pH 9-10 con NaOH 2 N (acuoso). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y luego se concentró. El sólido bruto se volvió a suspender en agua (40 vol) y HCl (2M acuoso, 2,5 eq). La mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora más hasta que se disolvieron todos los sólidos. A continuación, se añadió NaOH (2M en agua) hasta pH=9-10 y se agitó durante 30 minutos, momento en el que los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración centrífuga y se enjuagaron con agua. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (87 % en 3 etapas). MS obs. (ESI+) 487,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,83 (1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,27 (2H), 2,99 (2H), 2,62 (1H), 2,46 (1H), 2,39 – 2,22 (8H), 2,19 (3H), 1,53 – 1,42 (5H).

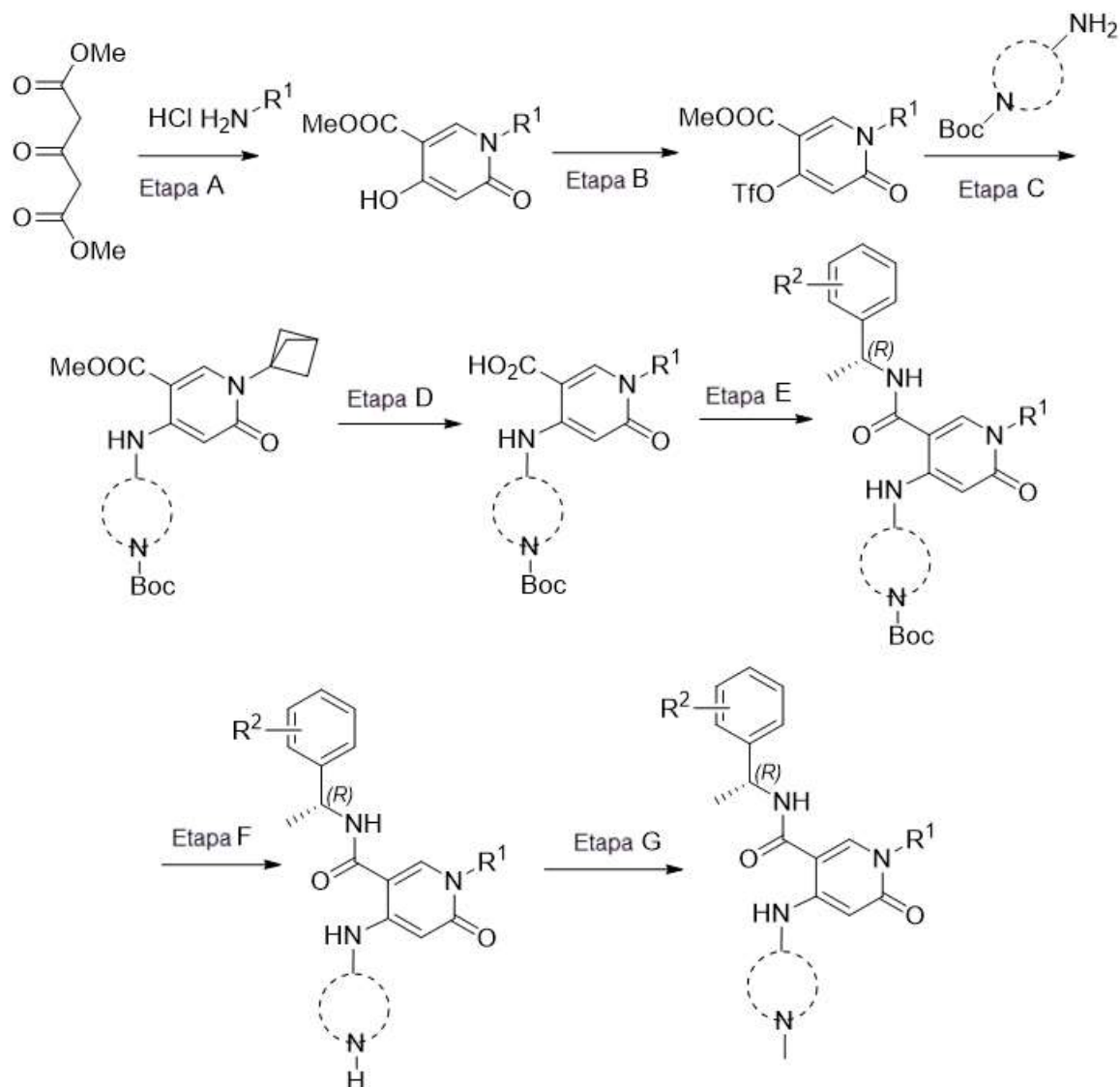
Ejemplo 91: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(metil-*d*₃)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Ejemplo 91

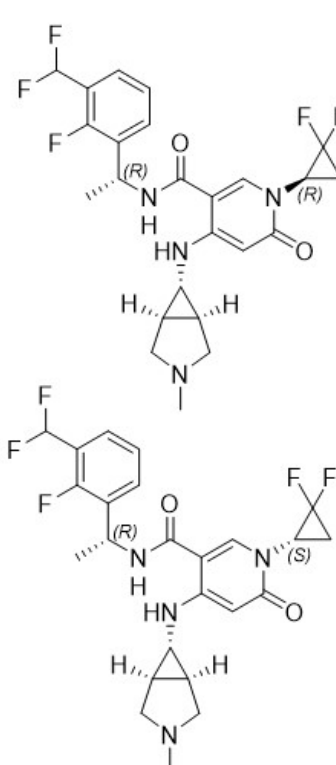
[0471] A una solución de 4-(((1*R*,5*S*,6*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (111 mg, 0,23 mmol) acetonitrilo (2 ml) se añadió carbonato de potasio (97 mg, 0,7 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de trideuteriométilo (22 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ 10m M) para obtener el compuesto del título (11,69 mg, 10 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺) 490,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,83 (1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,30 – 5,21 (2H), 2,99 (2H), 2,62 (1H), 2,46 (1H), 2,29 – 2,26 (8H), 1,53 – 1,42 (5H).

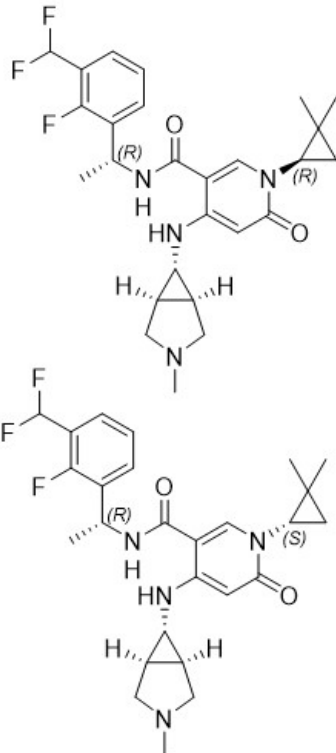
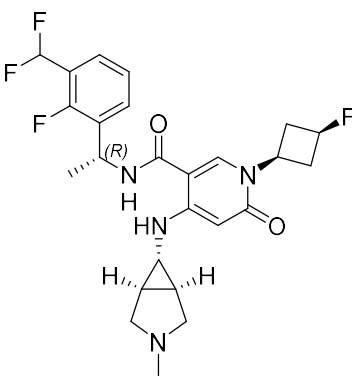
[0472] Esquema general para la síntesis de compuestos objetivo:

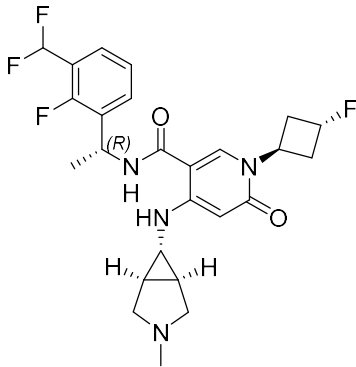
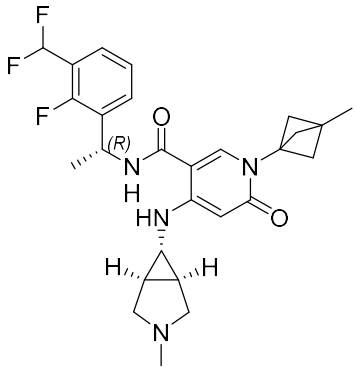


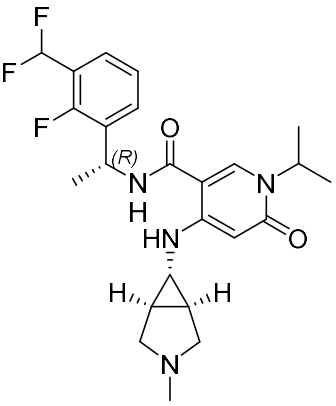
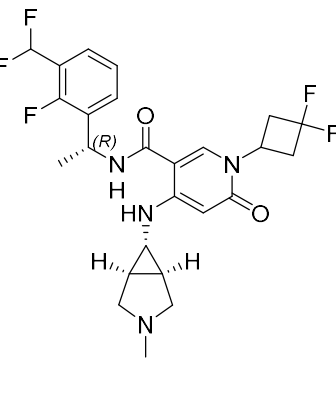
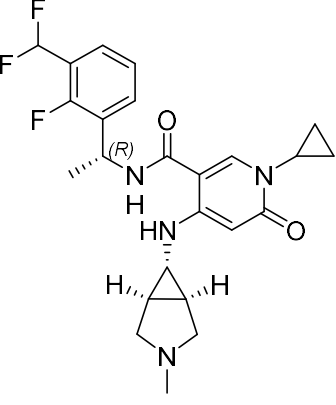
[0473] Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema genérico anterior de acuerdo con los métodos análogos descritos para los **ejemplos 71 y 72, 90, 45 y 55** utilizando sustituciones de reactivos apropiadas en las Etapas A, C y E del esquema general descrito:

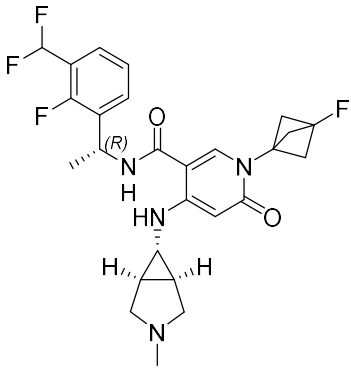
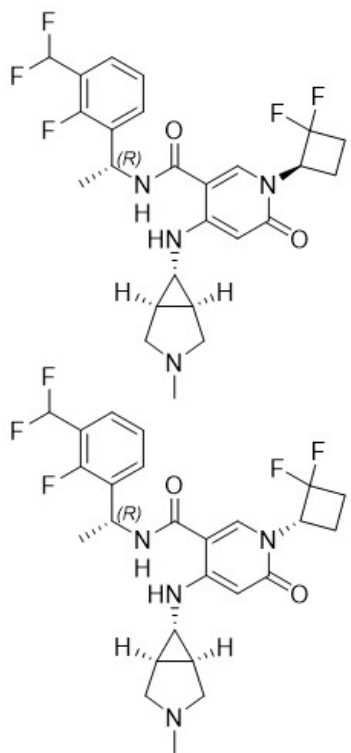
Número de ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Caracterización

92 y 93	Diastereómeros sin asignar 	1-((R)-2,2-difluorociclopropil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((S)-2,2-difluorociclopropil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	Ejemplo 92: MS obs. (ESI+) 497,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,8 min Ejemplo 93: MS obs. (ESI+) 497,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,7 min
-----------------------	--	--	---

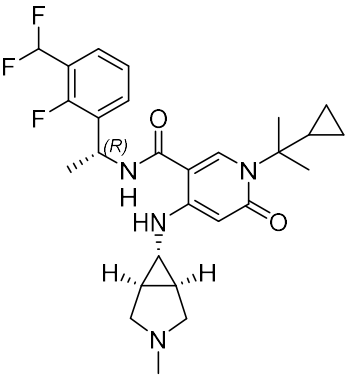
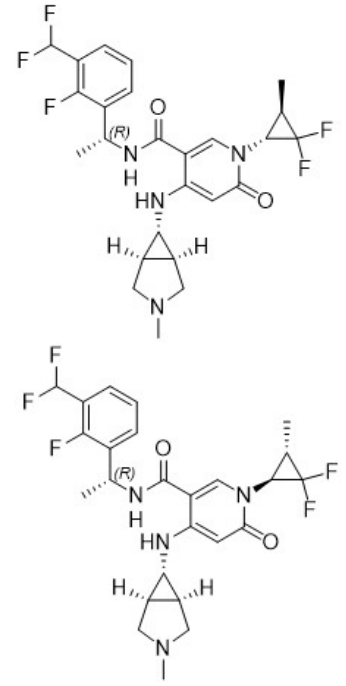
94 y 95	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((R)-2,2-dimetilciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	Ejemplo 94: MS obs. (ESI+) 489,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,6 min Ejemplo 95: MS obs. (ESI+) 489,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min
96		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((1s,3S)-3-fluorociclobutil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 493,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,88 (1H), 8,02 (1H), 7,84 (1H), 7,63 (1H), 7,52 (1H), 7,40 – 7,33 (1H), 7,23 (1H), 5,38 (1H), 5,31 – 5,24 (1H), 5,0 (1H), 4,4 (1H), 3,03 (2H), 2,91 – 2,78 (2H), 2,69 – 2,55 (2H), 2,46 (1H), 2,39 – 2,17 (5H),

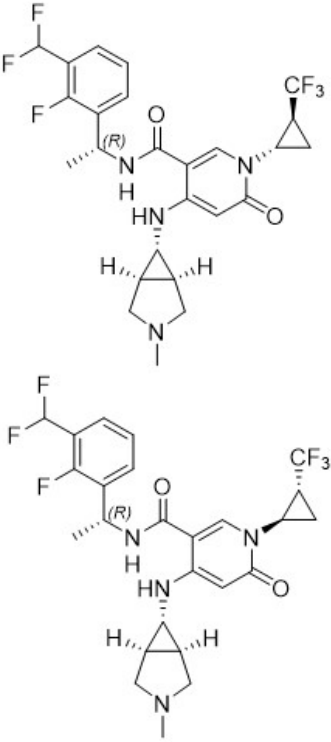
			1,58 – 1,51 (2H), 1,48 (3H).
97		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(((1R,3R)-3-fluorociclobutil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 493,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,76 (1H), 8,03 (1H), 7,81 (1H), 7,63 (1H), 7,52 (1H), 7,39 – 7,33 (1H), 7,21 (1H), 5,46 – 5,14 (4H), 3,00 (2H), 2,94–2,78 (2H), 2,67 – 2,53 (2H), 2,47 (1H), 2,27 (2H), 2,19 (3H), 1,49 (2H), 1,47 (3H).
98		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(3-metilbicciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 501,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,82 (1H), 7,72 (1H), 7,67 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,32 – 5,21 (2H), 2,99 (2H), 2,46 (1H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 2,15 (6H), 1,55 – 1,48 (2H), 1,45 (3H), 1,30 (3H).

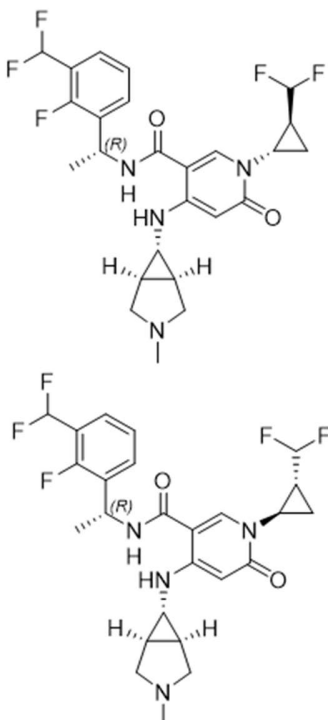
99		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-isopropil-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 463,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,78 (1H), 8,10 (1H), 8,01 (1H), 7,62 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,42 (1H), 5,28 (1H), 4,95 (1H), 3,63 (2H), 3,22 (2H), 2,86 – 2,60 (3H), 2,54 (1H), 1,92 (2H), 1,48 (3H), 1,34 (6H).
100		1-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 511,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,80 (1H), 8,01 (1H), 7,90 (1H), 7,63 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,42 (1H), 5,27 (1H), 4,72 (1H), 3,69 (1H), 3,32 (3H), 3,27 (2H), 3,03 (2H), 2,62 (3H), 2,54 (1H), 1,86 (2H), 1,48 (3H).
101		1-ciclopropil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 461,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,76 (1H), 7,97 (1H), 7,84 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,15 (1H), 5,36 (1H), 5,25 (1H), 3,21 (1H), 3,00 (2H), 2,46 (1H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 1,49 (2H), 1,45 (3H), 0,97 (2H), 0,89 (2H).

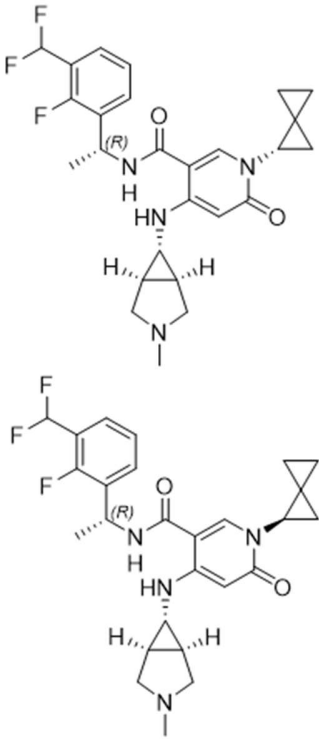
102		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 505,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 (1H), 7,75 (2H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,32 (1H), 5,26 (1H), 3,00 (1H), 2,98 (1H), 2,65 (6H), 2,48 (1H), 2,26 (2H), 2,19 (3H), 1,51 (2H), 1,46 (3H).
103 y 104	Diastereómeros sin asignar 	1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 103</u> MS obs. (ESI+) 511,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,33 min <u>Ejemplo 104</u> MS obs. (ESI+) 511,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 3,5 min

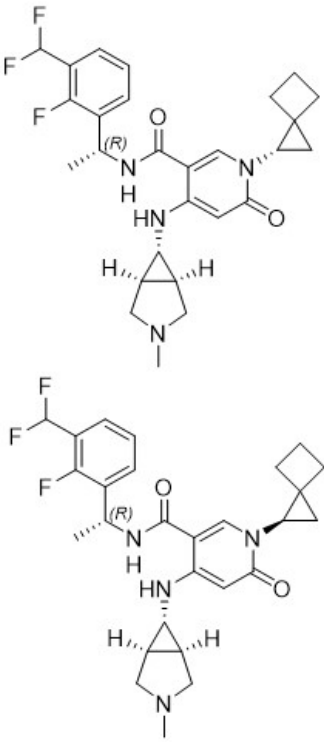
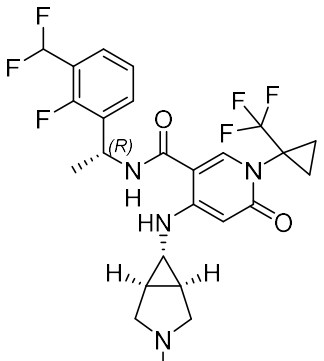
105		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-(difluorometil)biciclo[1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 537,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,78 (1H), 7,57 – 7,45 (2H), 7,28 (1H), 6,99 (1H), 6,04 (1H), 5,62 (1H), 5,34 (1H), 3,18 (2H), 2,62 (2H), 2,57 (1H), 2,46 (6H), 2,37 (3H), 1,66 (2H), 1,54 (3H).
106		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 555,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,86 (1H), 7,83 (1H), 7,79 (1H), 7,63 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,32 (1H), 5,26 (1H), 3,10 (2H), 2,58 (6H), 2,53 (2H), 2,32 (4H), 1,80 – 1,55 (2H), 1,47 (3H).
107		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-(espiro[2.3]hexan-5-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 501,5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,87 (1H), 8,12 (1H), 7,77 (1H), 7,63 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,38 (1H), 5,28 (1H), 5,16 (1H), 3,00 (2H), 2,69 (2H), 2,47 (1H), 2,33 – 2,24 (4H), 2,20 (3H), 1,53-1,45 (5H), 0,61 – 0,47 (4H).

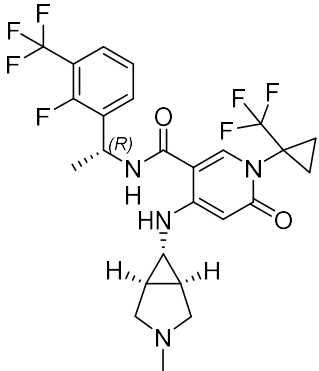
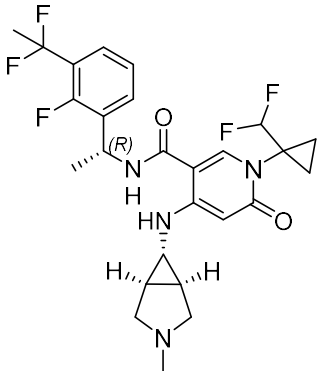
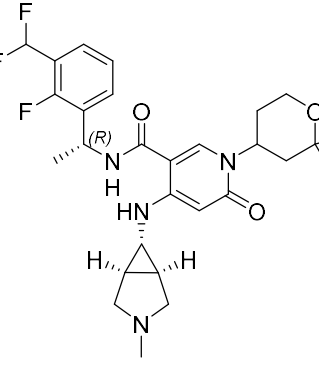
108		1-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 503,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,72 (1H), 8,29 (1H), 7,58 (1H), 7,52 (1H), 7,37–7,07 (3H), 5,34 (1H), 5,27 (1H), 3,00 (2H), 2,47 (1H), 2,28 (2H), 2,20 (3H), 1,74 (1H), 1,52 (4H), 1,47 (3H), 1,43 (4H), 0,64–0,47 (4H).
109 y 110	Diastereómeros sin asignar 	1-((1R,3R)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((1S,3S)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 109:</u> MS obs. (ESI+) 511,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALCEL OZ-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min <u>Ejemplo 110:</u> MS obs. (ESI+) 511,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALCEL OZ-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,9 min

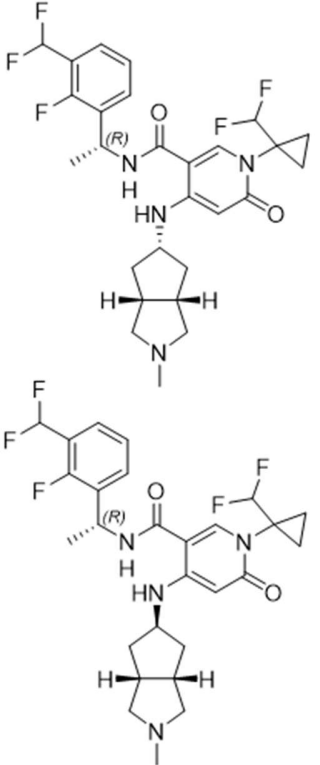
111 y 112	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 111:</u> MS obs. (ESI+) 529,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente:MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min <u>Ejemplo 112:</u> MS obs. (ESI+) 529,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente:MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min
-----------------------------	--	--	---

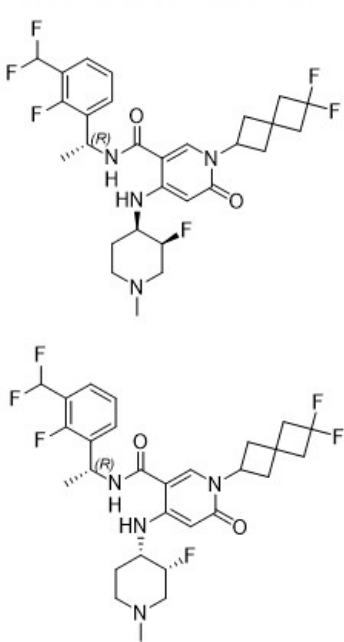
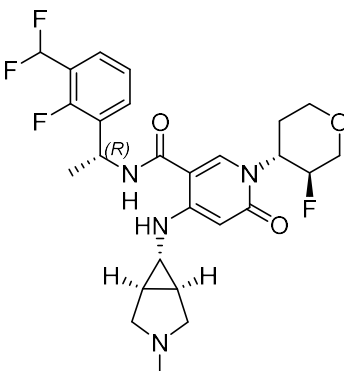
113 y 114	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((1R,2R)-2-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	Ejemplo 113: MS obs. (ESI+) 511,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente:MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min Ejemplo 114: MS obs. (ESI+) 511,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente:MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,75 min
-----------------------------	--	--	--

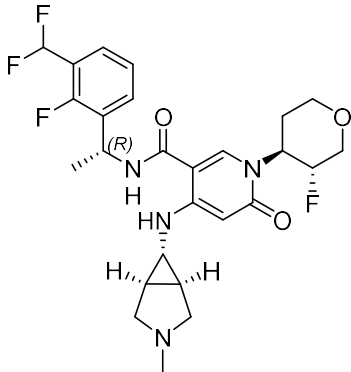
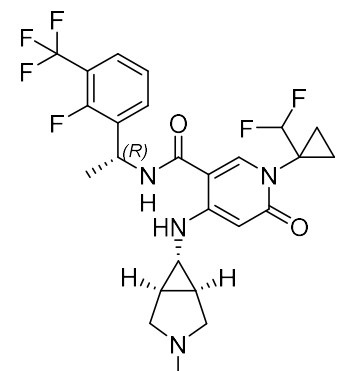
115 y 116	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((S)-espiro[2.2]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((R)-espiro[2.2]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 115:</u> MS obs. (ESI+) 487,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,84 min <u>Ejemplo 116:</u> MS obs. (ESI+) 487,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,86 min
-----------------------------	--	--	---

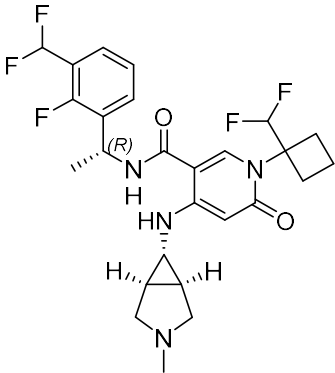
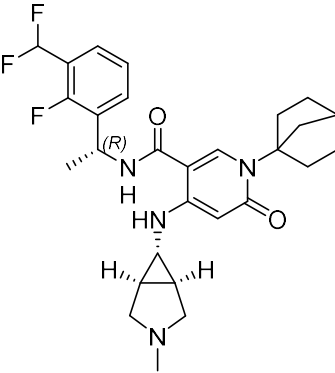
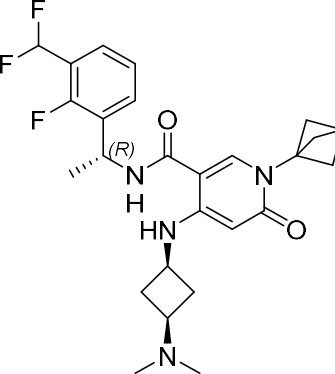
117 y 118	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((S)-espiro[2.3]hexan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((R)-espiro[2.3]hexan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 117:</u> MS obs. (ESI+) 501,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 3,4 min <u>Ejemplo 118:</u> MS obs. (ESI+) 501,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min
119		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 529,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,82 (1H), 8,12 (1H), 7,97 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,34 (1H), 5,25 (1H), 3,00 (2H), 2,47 (1H), 2,27 (2H), 2,19 (3H), 1,76 – 1,36 (9H)

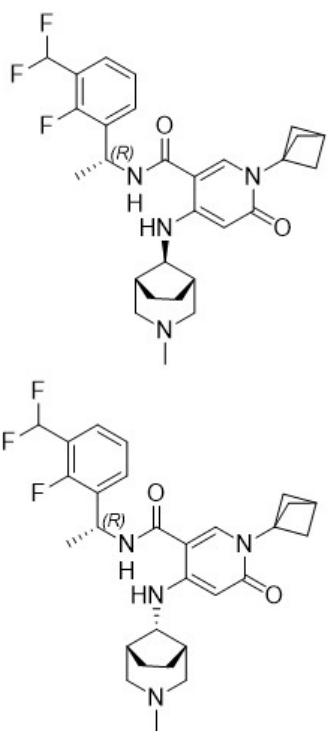
120		N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 529,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (1H), 7,66 (1H), 7,59 (1H), 7,32 (1H), 5,65 (1H), 5,37 (1H), 3,16 (2H), 2,59 (1H), 2,57 – 2,49 (2H), 2,34 (3H), 1,81 – 1,62 (3H), 1,62 – 1,48 (6H).
121		N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 525,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, sal de ácido fórmico) δ: 8,48 (1H), 8,01 (1H), 7,47 (2H), 7,23 (1H), 6,14 (1H), 5,66 (1H), 5,36 (1H), 3,33 (2H), 2,90 (2H), 2,57 (1H), 2,53 (3H), 1,98 (3H), 1,79 (2H), 1,54 (3H), 1,46 (2H), 1,33 (2H).
122		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 533,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,75 (1H), 8,08 (1H), 8,02 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,40 (1H), 5,32 – 5,21 (1H), 5,09 (1H), 3,81 (1H), 3,74 (1H), 3,00 (2H), 2,47 (1H), 2,27 (2H), 2,19 (3H), 1,99 (1H), 1,76 – 1,68 (1H), 1,68 – 1,59 (2H), 1,49 (3H), 1,48 (2H), 1,26 (3H), 1,24 (3H).

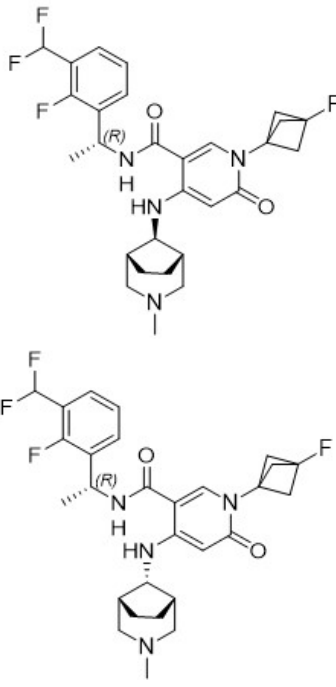
123		1-(4,4-difluorociclohexil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 539,5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,81 (1H), 7,97 (1H), 7,91 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,41 (1H), 5,27 (1H), 4,75 (1H), 3,00 (2H), 2,46 (1H), 2,30 – 2,24 (2H), 2,19 (3H), 2,14 (3H), 2,08 – 1,96 (3H), 1,89 – 1,78 (2H), 1,54 – 1,43 (5H).
124 y 125	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 124:</u> MS obs. (ESI+) 539,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,80 (1H), 8,06 – 7,97 (2H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,35 – 5,21 (1H), 5,18 (1H), 3,80 (1H), 2,55 (1H), 2,37 – 2,23 (5H), 2,18 (3H), 1,78 – 1,66 (2H), 1,64 – 1,51 (2H), 1,48 (3H), 1,36 – 1,21 (4H). <u>Ejemplo 125:</u> MS obs. (ESI+) 539,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,79 (1H), 8,15 (1H), 7,97 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,33 – 5,24 (1H), 5,23 (1H), 3,62 – 3,48 (1H), 2,43 (4H), 2,25 – 2,16 (2H), 2,15 –

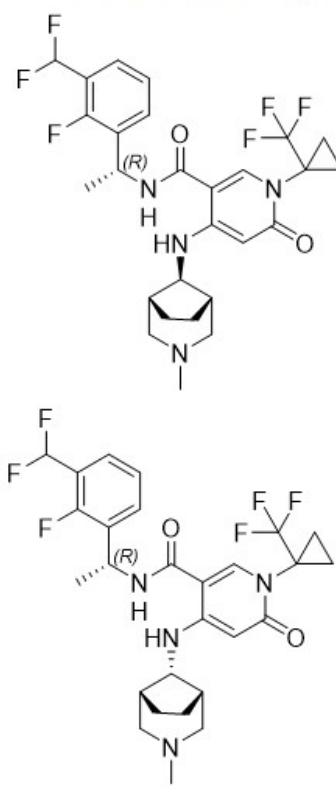
			2,00 (5H), 1,47 (3H), 1,37 – 1,23 (4H), 1,22 – 1,05 (2H).
126 y 127	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(6,6-difluoro-espiro[3.3]heptan-2-il)-4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	Ejemplo 126: MS obs. (ESI+) 571,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: iPrOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,2 min Ejemplo 127: MS obs. (ESI+) 571,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: iPrOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 4,3 min
128		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 523,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,11 (1H), 7,57 (1H), 7,50 (1H), 7,28 (1H), 6,99 (1H), 5,73 (1H), 5,37 (1H), 5,20 – 4,95 (2H), 4,24 (1H), 4,00 (1H), 3,54 (1H), 3,39 (1H), 3,20 (2H), 2,64 (2H), 2,59 (1H), 2,39 (3H), 2,28 – 2,18 (1H),

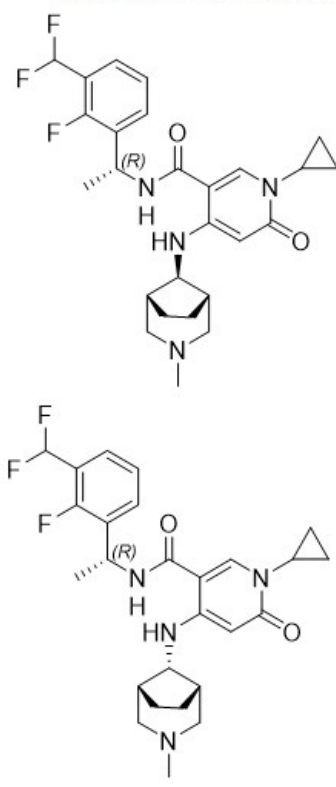
			1,95 (1H), 1,68 (2H), 1,56 (3H).
129		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3R,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 523,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,73 (1H), 8,25 (1H), 8,06 (1H), 7,64 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,41 (1H), 5,27 (1H), 5,23 – 4,95 (2H), 4,22 (1H), 3,96 (1H), 3,52 (1H), 3,38 (1H), 3,01 (2H), 2,47 (1H), 2,27 (2H), 2,20 (4H), 1,84 (1H), 1,53 – 1,44 (5H).
130		1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 529,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,84 (1H), 8,06 (1H), 7,95 (1H), 7,74 (1H), 7,67 (1H), 7,42 (1H), 6,24 (1H), 5,36 (1H), 5,28 (1H), 3,00 (2H), 2,48 (1H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 1,56–1,44 (5H), 1,41–1,21 (4H).

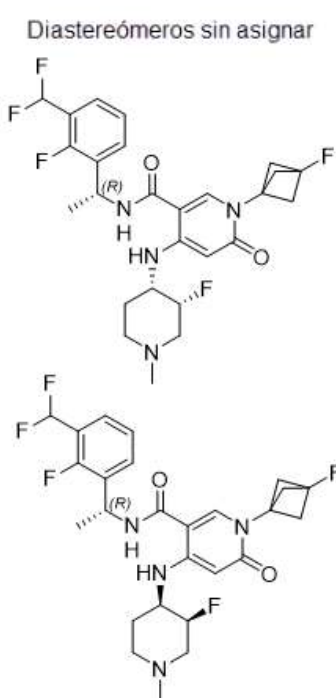
131		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 525,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 (1H), 8,16 (1H), 7,86 (1H), 7,75 (1H), 7,55 (2H), 7,28 (2H), 6,36 (1H), 5,34 (1H), 5,26 (1H), 3,00 (2H), 2,65 (4H), 2,29 (2H), 2,20 (3H), 1,97–1,79 (2H), 1,52 (2H), 1,47 (3H).
132		1-(bicciclo[2.2.1]heptan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 515,2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,96 (1H), 7,55 – 7,48 (2H), 7,28 (1H), 6,99 (1H), 5,66 (1H), 5,33 (1H), 3,17 (2H), 2,61 – 2,51 (5H), 2,36 (3H), 2,31 (1H), 2,07 (2H), 1,93 – 1,82 (2H), 1,74 – 1,60 (4H), 1,58 – 1,47 (5H).
133		1-(bicciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1s,3S)-3-(dimetilamino)ciclobutil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 489,4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,83 (1H), 7,78 (1H), 7,74 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,22 (1H), 5,28 (1H), 5,00 (1H), 3,46 (1H), 2,61 (1H), 2,52 (1H), 2,47 (1H), 2,38 (1H), 2,28 (6H), 1,99 (6H), 1,48 (5H).

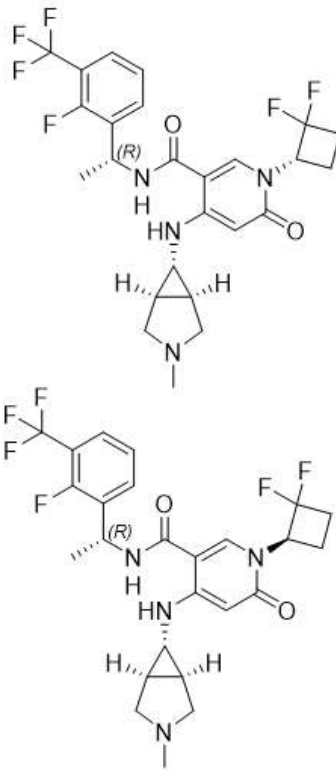
134 y 135	Diastereómeros sin asignar 	1- (biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 134</u> MS obs. (ESI+) 515,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,2 min <u>Ejemplo 135</u> MS obs. (ESI+) 515,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min
-------------------------	--	---	---

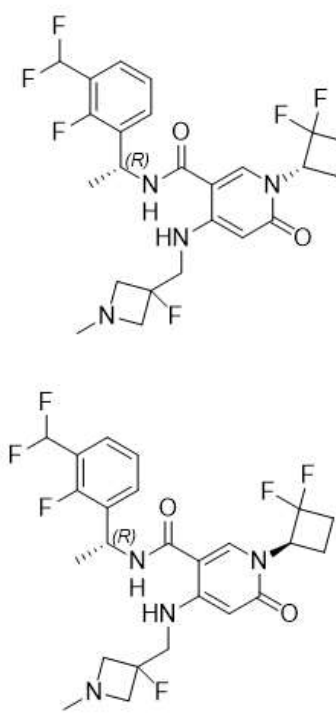
136 y 137	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 136</u> MS obs. (ESI+) 533,4 ([M+H]⁺). UPCC quirál analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min <u>Ejemplo 137:</u> MS obs. (ESI+) 533,4 ([M+H]⁺). UPCC quirál analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min
-----------------------------	--	--	--

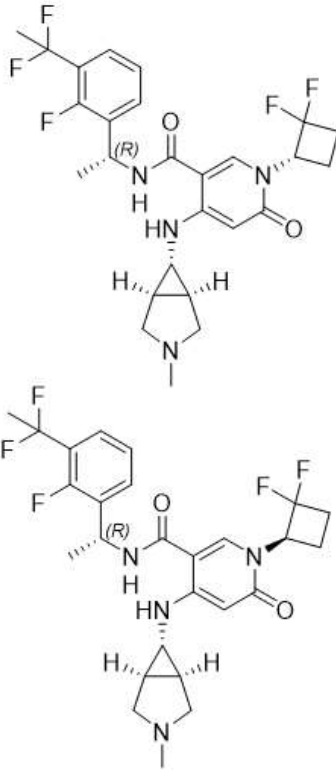
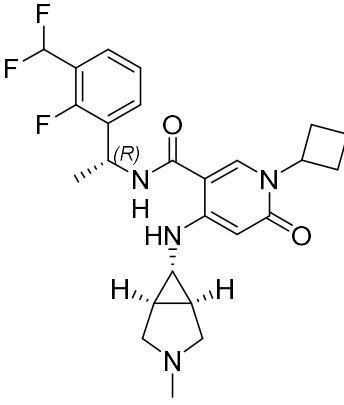
138 y 139	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 138:</u> MS obs. (ESI+) 557,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min <u>Ejemplo 139:</u> MS obs. (ESI+) 557,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min
-------------------------	--	--	---

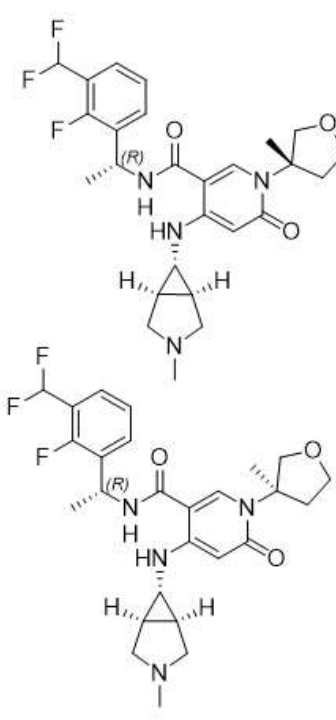
140 y 141	Diastereómeros sin asignar 	1-ciclopropil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-ciclopropil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 140:</u> MS obs. (ESI+) 489,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min <u>Ejemplo 141:</u> MS obs. (ESI+) 489,4 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,8 min
-----------------------------	--	--	---

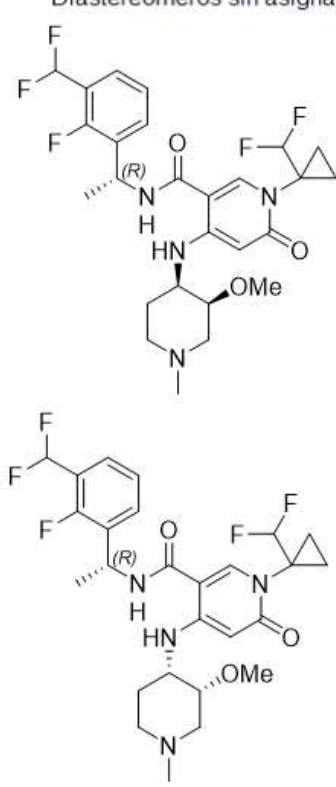
142 y 143	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 142:</u> MS obs. (ESI+) 525,5 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH/iPrOH (1:1) (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min <u>Ejemplo 143:</u> MS obs. (ESI+) 525,5 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH/iPrOH (1:1) (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,8 min
-----------------------------	--	--	---

144 y 145	Diastereómeros sin asignar 	1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 144:</u> MS obs. (ESI+) 528,8 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min <u>Ejemplo 145:</u> MS obs. (ESI+) 528,7 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,9 min
-----------------------------	--	--	---

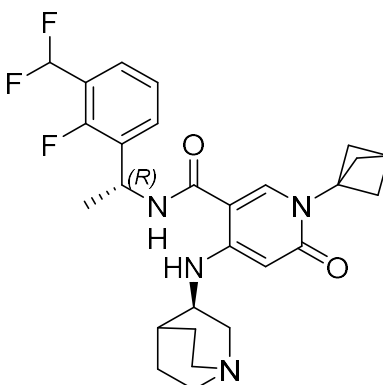
146 y 147	Diastereómeros sin asignar 	1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 146:</u> MS obs. (ESI+) 517,8 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min <u>Ejemplo 147:</u> MS obs. (ESI+) 517,8 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min
-----------------------------	--	--	---

148 y 149	Diastereómeros sin asignar 	1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 148:</u> MS obs. (ESI+) 525,0 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)-Whelk-O1, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min <u>Ejemplo 149:</u> MS obs. (ESI+) 525,0 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)-Whelk-O1, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min
150		1-ciclobutil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+) 475,6 ([M+H]⁺). 1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,82 (1H), 8,08 (1H), 7,84 (1H), 7,63 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,35 (1H), 5,28 (1H), 4,95 (1H), 3,00 (2H), 2,46 (1H), 2,38 (2H), 2,32 – 2,24 (4H), 2,20 (3H), 1,82 – 1,72 (2H), 1,50 (5H).

151 y 152	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 151:</u> MS obs. (ESI+) 505,5 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,3 min <u>Ejemplo 152:</u> MS obs. (ESI+) 505,5 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,1 min
-----------------------------	--	--	---

153 y 154	Diastereómeros sin asignar 	N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3S,4R)-3-metoxi-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3R,4S)-3-metoxi-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 153:</u> MS obs. (ESI+) 543,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min <u>Ejemplo 154:</u> MS obs. (ESI+) 543,3 ([M+H]⁺). UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min
-------------------------	--	--	---

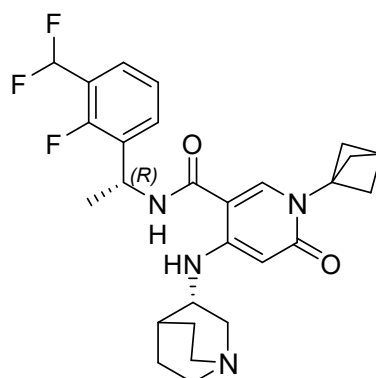
Ejemplo 155: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-4-(((R)-quinuclidin-3-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0474] El ejemplo 155 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 89, etapas A-E, utilizando (R)-quinuclidin-3-amina en la etapa C en lugar de (1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo. MS obs. (ESI+) 501,5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,84 (1H),

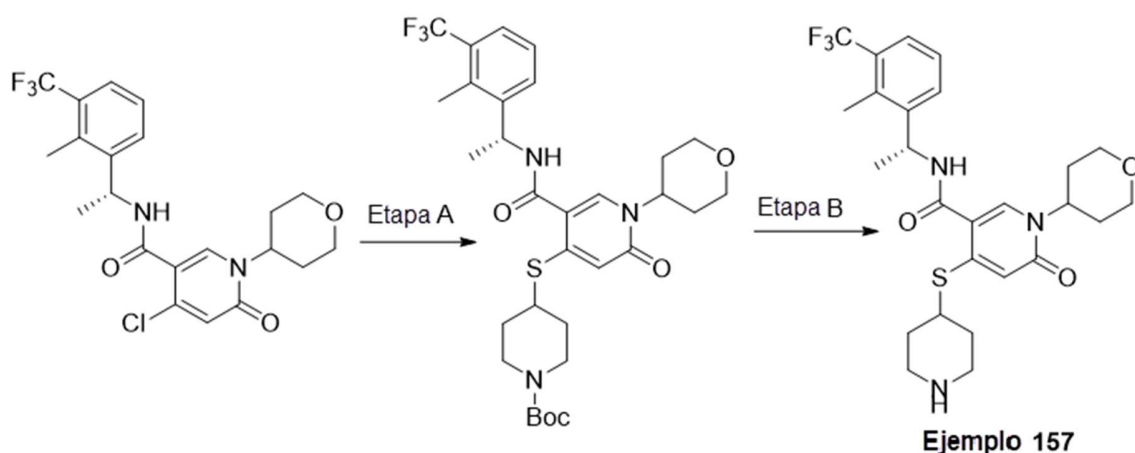
8,08 (1H), 7,75 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 5,36 – 5,24 (1H), 5,06 (1H), 3,40 (1H), 3,20 (1H), 2,67 (4H), 2,61 (1H), 2,33 (1H), 2,29 (6H), 2,24 (1H), 1,83 (1H), 1,63 – 1,53 (2H), 1,47 (3H), 1,35 (1H).

Ejemplo 156: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-4-(((S)-quinuclidin-3-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0475] El ejemplo 156 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 89, etapas A-E, utilizando (S)-quinuclidin-3-amina en la etapa C en lugar de (1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo. MS obs. (ESI+) 501,5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,85 (1H), 8,07 (1H), 7,75 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,21 (1H), 5,30 (1H), 5,07 (1H), 3,46 – 3,37 (1H), 3,27 – 3,19 (1H), 2,67 (5H), 2,34 – 2,27 (7H), 1,83 (1H), 1,57 (2H), 1,48 (4H), 1,35 (1H).

Ejemplo 157: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iltio)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (R)-4-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)tio)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

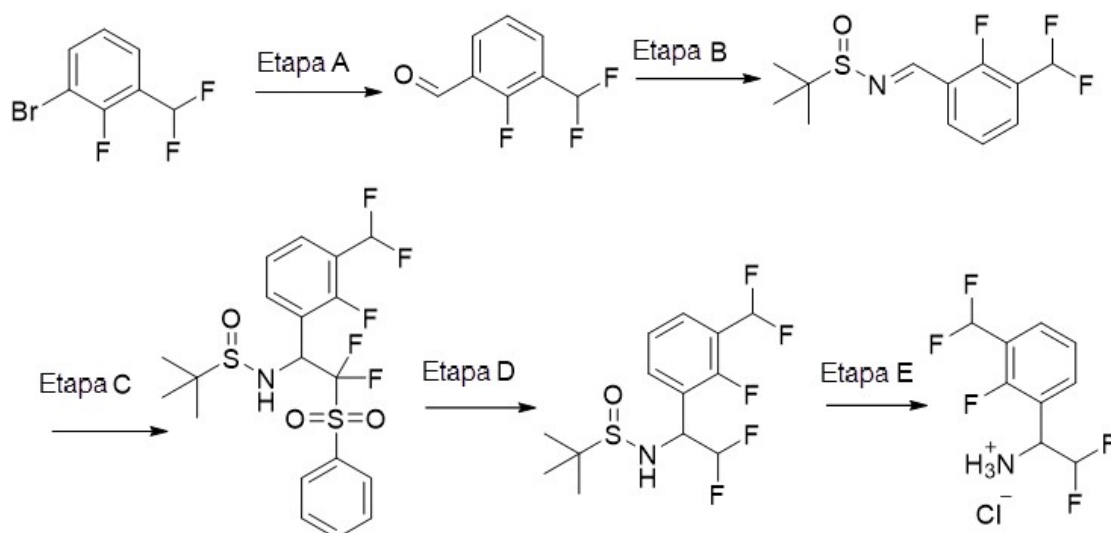
[0476] A una solución de (R)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (300 mg, 0,68 mmol) y 4-sulfanilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (442 mg, 2,03 mmol) en

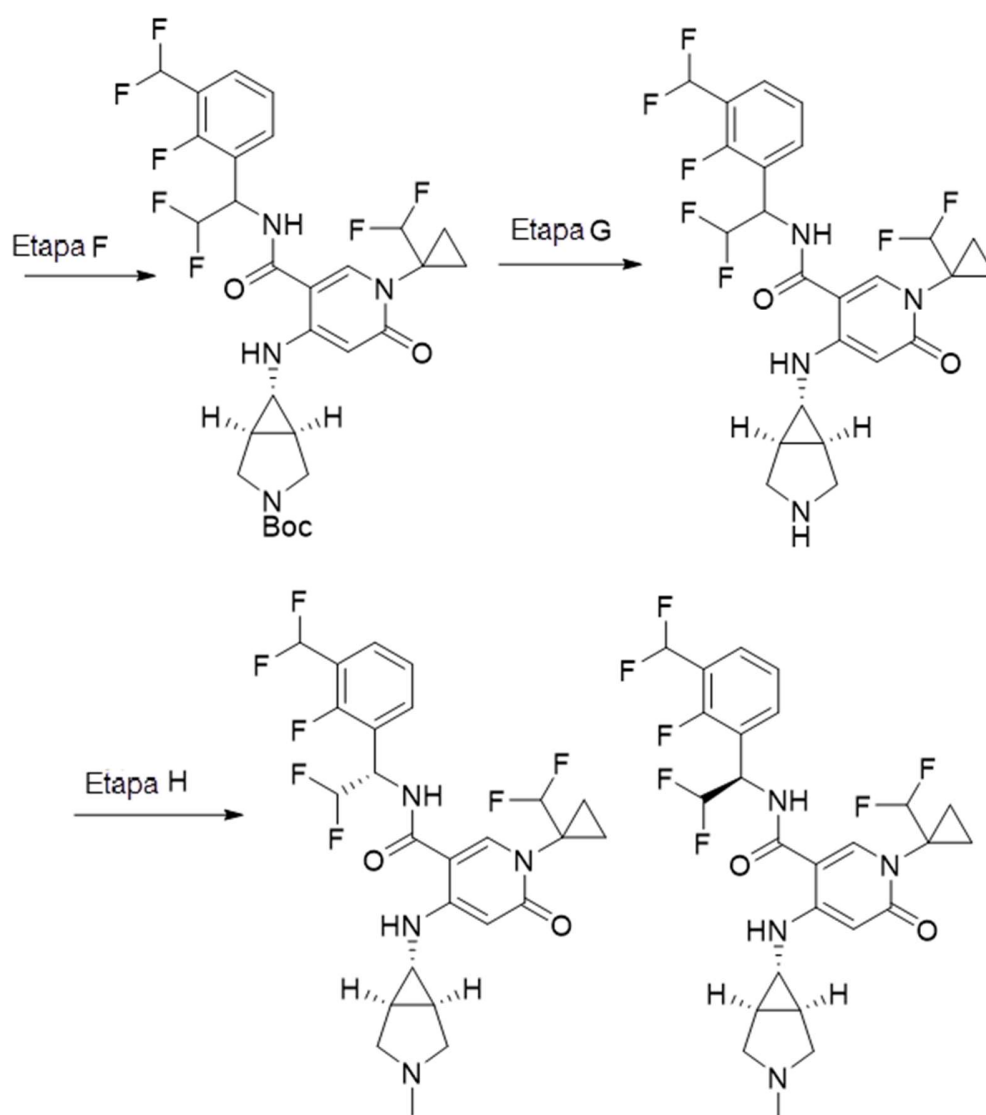
DMSO (2 ml) se añadió DIPEA (263 mg, 2,03 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 120 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 0 % al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (377 mg, 89 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 624,3 ([M+H]⁺).

Etapa B: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iltio)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0477]A una solución de (R)-4-((5-((1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)tio)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (377 mg, 0,60 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadieron 20 ml de solución de NaHCO₃ acuoso saturado a la mezcla y se agitó durante 5 min. A continuación, la solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,08 %) para obtener el compuesto del título (55,2 mg, 17 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 524,3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,76 (1H), 7,85 (1H), 7,72 (1H), 7,58 (1H), 7,42 (1H), 6,24 (1H), 5,25 (1H), 4,82 (1H), 4,01 (2H), 3,48 (2H), 3,42 – 3,31 (2H), 2,89 (2H), 2,58 (2H), 2,46 (3H), 2,00 (2H), 1,85 (2H), 1,71 (2H), 1,42 (3H), 1,33 (m, 2H).

Ejemplos 158 y 159: N-((S)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 158**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 159**) (diastereómeros sin asignar)





ejemplos 158 y 159
(diastereómeros sin asignar)

Etapa A: 3-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído

[0478] A una solución de 1-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno (1,0 g, 4,44 mmol) en THF (15 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,9 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h a -78 °C y, a continuación, se añadió DMF (944 mg, 12,92 mmol, 1 ml). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (eluyendo con EA al 0-2 % en PE) para obtener el compuesto del título (248 mg, 32 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (1H), 8,05 (1H), 7,97 (1H), 7,54 (1H), 7,32 (1H).

Etapa B: N-(3-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0479] A una solución de 3-(difluorometil)-2-fluoro-benzaldehído (228 mg, 1,31 mmol) en DCM (13 ml) se añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (190 mg, 1,57 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (140 μl). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (eluyendo con EA al 0-10 % en PE) para obtener el compuesto del título (320 mg, 88 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 278,2 [(M+H)⁺]

Etapa C: N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-2-(fenilsulfonil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0480] A una solución de N-(3-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 1,08 mmol) en THF (4 ml) se añadió difluorometilsulfonilbenceno (208 mg, 1,08 mmol, 157 μl) y LiHMDS (1,0 M en THF, 1,4 ml). La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 . La mezcla se filtró y concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (eluyendo con EA al 15 % en PE) para obtener el compuesto del título (430 mg, 84 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 470,2 [(M+H)⁺]

Etapa D: N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0481] A una solución de N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-2-(fenilsulfonil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (430 mg, 0,92 mmol) en DMF (4 ml) y agua (1 ml) se añadió HOAc (1,1 g, 18,32 mmol), NaOAc (1,5 g, 18,32 mmol) y Mg (445 mg, 18,32 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 45 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (eluyendo con EA al 0-10 % en PE) para obtener el compuesto del título (340 mg, 83 % de pureza) como un aceite incoloro. Este material se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 330,1 [(M+H)⁺]

Etapa E: Cloruro de 1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetano-1-aminio

[0482] A una solución de N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (320 mg, 83 % de pureza de la etapa D) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl/dioxano (4M, 2 ml). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (243 mg, bruto). Este material se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 226,0 [(M+H)⁺ para base libre]

Etapa F: (1R,5S,6s)-6-((5-((1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0483] A una solución de cloruro de 1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetano-1-aminio bruto (195 mg) en DMF (3 ml) se añadió HATU (283 mg,

0,74 mmol), 4-(((1R,5S)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (211 mg, 0,5 mmol), y DIPEA (192 mg, 1,49 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM) para obtener el compuesto del título (207 mg). MS obs. (ESI+) 633,7 [(M+H)⁺]

Etapa G: 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0484] A una solución de (1R,5S,6s)-6-((5-((1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (207 mg, 0,32 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml). La reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con NH₃/MeOH (7M, 2 ml). El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (224 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+) 533,8 [(M+H)⁺]

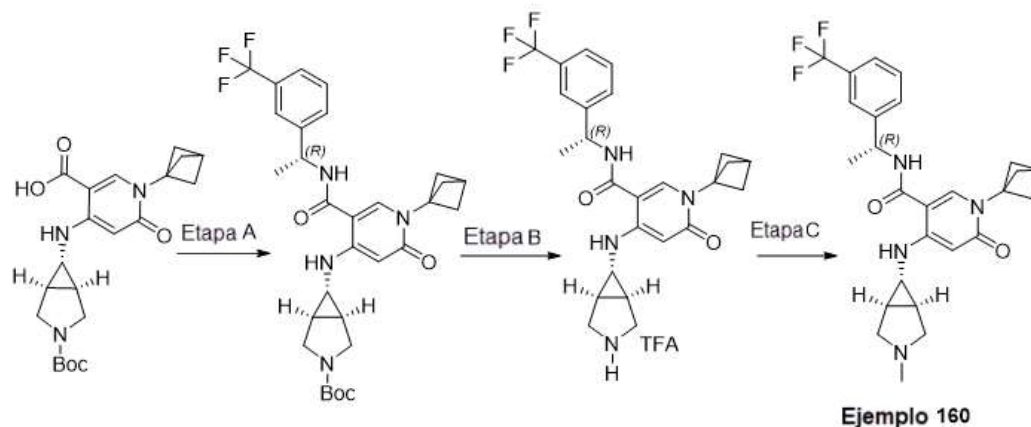
Etapa H: N-((S)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplos 158 y 159, diastereómeros sin asignar)

[0485] A una solución de 4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida bruta (178 mg) en MeOH (6 ml) se añadió paraformaldehído (100 mg). La mezcla se agitó durante 30 min y, a continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (84 mg, 1,33 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 40 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 9 % en DCM) seguida de cromatografía en columna de gel de sílice C18 (MeCN al 20 % en H₂O) para obtener el compuesto racémico del título (88,9 mg). Este material se purifica mediante SFC quiral (columna: Daicel AS (25*250 mm, 10 um), fase móvil: CO₂/EtOH [NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=90/10) para obtener los compuestos del título.

[0486] Ejemplo 158: MS obs. (ESI+) 547,5 [(M+H)⁺]. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min.

[0487] Ejemplo 159: MS obs. (ESI+) 547,5 [(M+H)⁺]. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3, 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,2 min.

Ejemplo 160: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-oxo-5-(((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0488] A una solución de ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (97 mg, 0,75 mmol) y HATU (123 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió (1R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina (61 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (30 ml x 3). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 5 % al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (120 mg, 84 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 573,5 [(M+H)⁺].

Etapa B: 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-oxo-5-(((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo

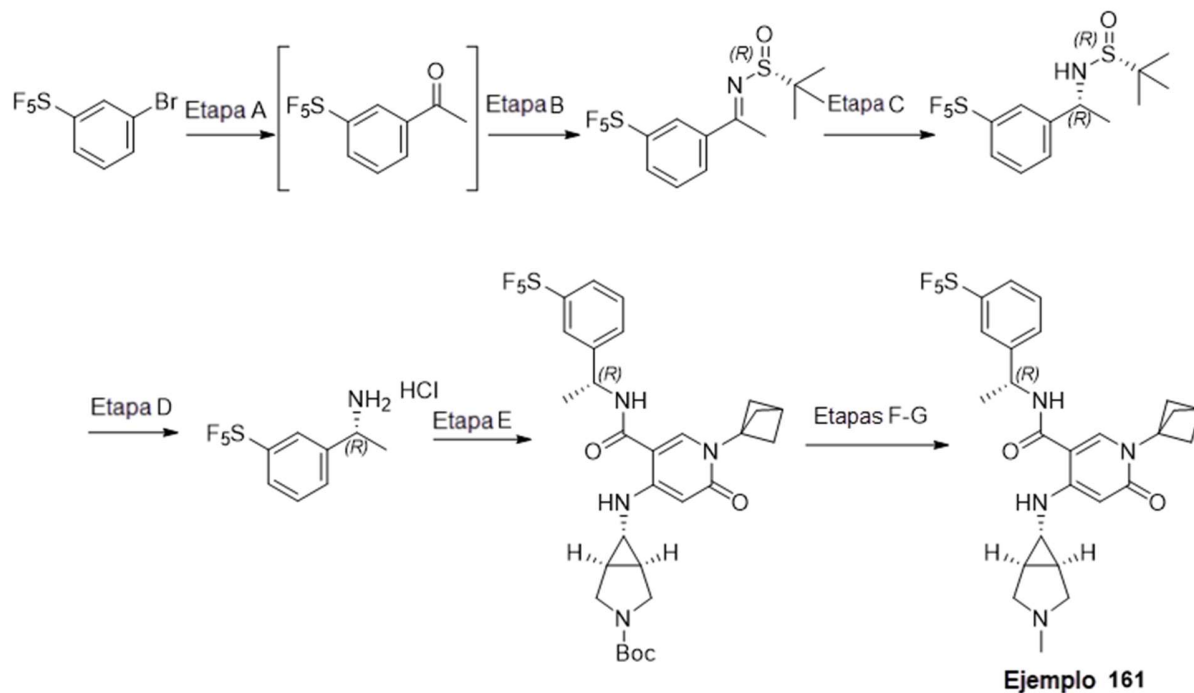
[0489] A una solución de (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-oxo-5-(((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,21 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título (120 mg, bruto). MS obs. (ESI+) 473,5 [(M+H)⁺].

Etapa C: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 160)

[0490] A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-oxo-5-(((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo (120 mg, bruto) en MeOH (10 ml) se añadió paraformaldehído (92 mg) a temperatura ambiente. La reacción se

agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió cianoborohidruro de sodio (64 mg, 1,02 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó, en primer lugar, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 15 % al 20 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/FA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (58 mg). MS obs. (ESI+) 487,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ: 7,76 (1H), 7,66 – 7,59 (2H), 7,54 (2H), 5,63 (1H), 5,16 (1H), 3,20 (2H), 2,64 (3H), 2,57 (1H), 2,39 (3H), 2,38 (6H), 1,67 (2H), 1,54 (3H).

Ejemplo 161: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(pentafluoro-*l*-6-sulfanil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapas A-B: (R)-2-metil-N-(1-(3-(pentafluoro-*l*-6-sulfanil)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida

[0491] A una solución de (3-bromofenil)pentafluoro-*l*-6-sulfano (10 g, 35,32 mmol) en dioxano (13 ml) se añadió tributil(1-etoxivinil)estano (16 g, 42,40 mmol), trietilamina (11 g, 106 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,48 g, 3,54 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h, después se añadió a la mezcla fluoruro de potasio (acuoso saturado) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Al residuo se le añadió 1,4-dioxano (20 ml) y HCl (40 ml, 4M en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron para obtener un residuo bruto que se utilizó sin purificación ni análisis adicional.

[0492] El residuo anterior se disolvió en THF (30 ml). A la mezcla se añadió titanato de tetraetilo (22 g, 97,48 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6 g, 48,74 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h y luego se inactivó con agua (100 ml). La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con DCM (MeOH al 20 %). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-20 % en PE) para obtener el compuesto del título (9,8 g, 86 % de rendimiento general). MS obs. (ESI+) 350,1 [(M+H)⁺].

Etapa C: (R)-2-metil-N-((R)-1-(3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

[0493] A una solución de (R)-2-metil-N-(1-(3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etilideno)propano-2-sulfinamida (9,8 g, 28,05 mmol) en THF (25 ml) y agua (0,5 ml) se añadió borohidruro de sodio (3,18 g, 84,15 mmol) en porciones a -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 5 h, momento en el que la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 30-40 % en PE) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 20 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 352,2 [(M+H)⁺].

Etapa D: Clorhidrato de (R)-1-(3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etan-1-amina

[0494] Se disolvió (R)-2-metil-N-((R)-1-(3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida (1,7 g, 4,84 mmol) en HCl (2 M en dioxano, 5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y la solución se concentró. El residuo se suspendió en metil terc-butil éter y el sólido se filtró y se recogió para obtener el compuesto del título (1,3 g 94 % de rendimiento), que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,79 (3H), 8,16 (1H), 7,91 (2H), 7,69 (1H), 4,57 (1H), 1,55 (3H).

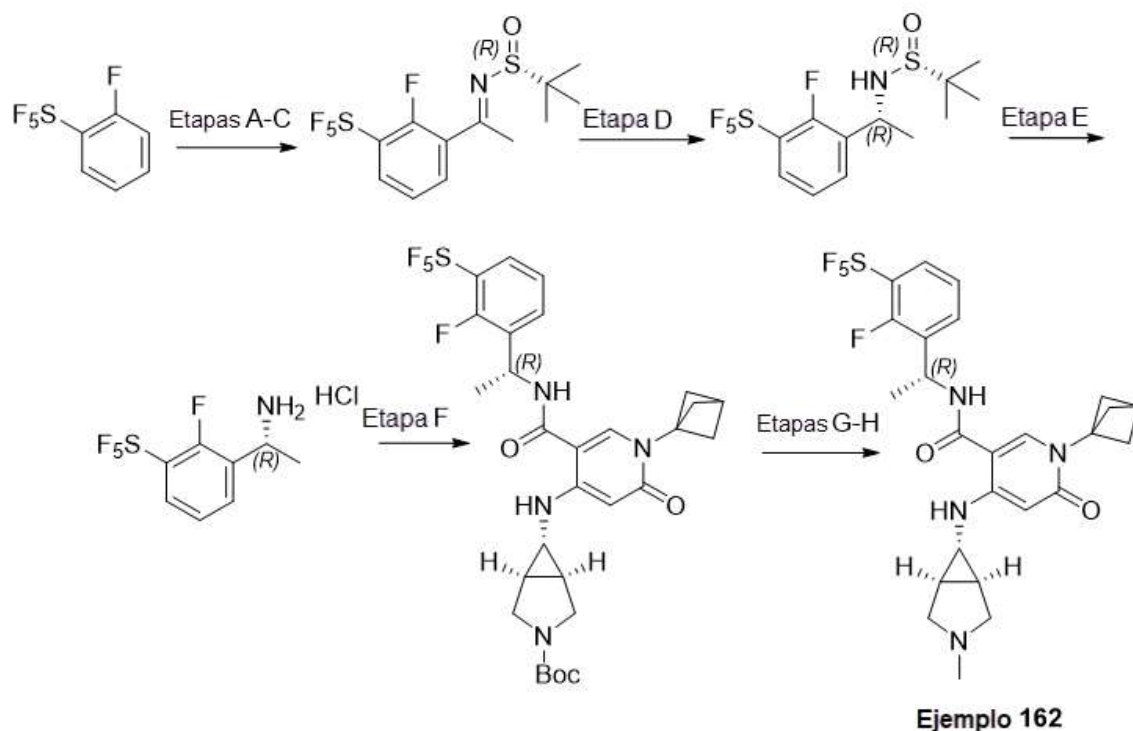
Etapa E: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-oxo-5-(((R)-1-(3-(pentafluoro-l6-sulfaneil)fenil)etil)carbamoil)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

[0495] A una solución de ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (163 mg, 0,4 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió DIPEA (157 mg, 1,22 mmol) y HATU (201 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y, a continuación, se añadió clorhidrato de (R)-1-(3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etan-1-amina (150 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que se añadió DCM (60 ml). La mezcla se lavó con agua (60 ml x 3), y la capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH de 5 % al 10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (223 mg, 87 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 631,4 [(M+H)⁺].

Etapas F-G: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(pentafluoro-l6-sulfaneil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 161)

[0496] Las etapas F-G se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para las etapas B-C del Ejemplo 160 para obtener el compuesto del título. MS obs. (ESI+) 545,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,17 (1H), 7,89 (1H), 7,83 (1H), 7,77 (1H), 7,69 (2H), 7,58 (1H), 5,29 (1H), 5,12 (1H), 3,32 (2H), 3,02 (1H), 2,61 (1H), 2,53 (2H), 2,30 (6H), 2,25 (3H), 1,50 (5H).

Ejemplo 162: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-*l*-6-sulfaneil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapas A-C: (R)-N-(1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-*l*-6-sulfaneil)fenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0497] A una solución de pentafluoro-(2-fluorofenil)-sulfano (500 mg, 2,25 mmol) en THF (10 ml) se añadió complejo de cloruro de litio de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio (1 M en THF, 4,50 mmol, 4,50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Después se añadió gota a gota yodo molecular (1,14 g, 4,50 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla a 0 °C. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió a la reacción una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener pentafluoro(2-fluoro-3-iodofenil)-*l*-6-sulfano (500 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR bruto (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,22 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,27 (m, 1H).

[0498] A una solución del residuo anterior en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió tributil(1-etoxivinil)estano (623 mg, 1,72 mmol), trietilamina (436 mg, 4,31 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (202 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó

durante 16 h a 100 °C. A la mezcla se añadieron 5 ml de KF (acuoso saturado) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla se trató con 5 ml de HCl (2M en dioxano). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ (acuoso) y se extrajo con DCM (3*30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. El residuo se concentró para obtener 1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etan-1-ona bruto, que se utilizó sin purificación ni análisis adicionales.

[0499] El residuo bruto mencionado anteriormente se disolvió en THF (10 ml), al que se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (206 mg, 1,70 mmol) y etóxido de titanio (777 mg, 3,41 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua fría (10 ml), se filtró y se extrajo con EtOAc (30 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20-30 % en PE) para obtener el compuesto del título (160 mg). MS obs. (ESI+) 368,2 [(M+H)⁺].

Etapa D: (R)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfaneil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0500] A una solución de (R)-N-(1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (160 mg, 0,44 mmol) en THF (5 ml) se añadió borohidruro de sodio (25 mg, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se vertió agua fría en la mezcla y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50-60 % en PE) para obtener el compuesto del título (60 mg, 37 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 370,2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,90 (2H), 7,45 (1H), 5,93 (1H), 4,72 (1H), 1,43 (3H), 1,10 (9H).

Etapa E: Clorhidrato de (R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfaneil)fenil)etan-1-amina

[0501] A una solución de (R)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (60 mg, 162,43 μmol, 1,0 eq) en dioxano (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título (45 mg, bruto). MS obs. (ESI+) 266,1 [(M+H)⁺].

Etapa F: (1R,5S,6s)-6-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(((R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfanil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

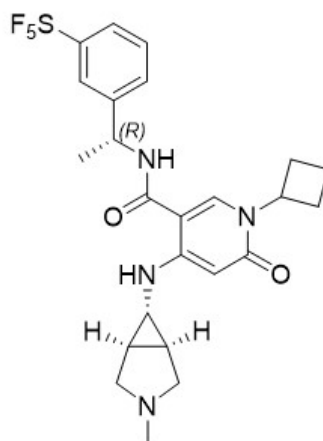
[0502] A una solución de ácido 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (66 mg, 0,16 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (58 mg, 0,45 mmol) y HATU (74 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, se añadió clorhidrato de (R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-l6-sulfaneil)fenil)etan-1-amina (45 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (30 ml x 3). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 60-70 % en PE) para obtener el compuesto del título (70 mg, 73 % de rendimiento). MS obs. (ESI+) 649,2 [(M+H)⁺].

Etapas G-H: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(pentafluoro-*l*6-sulfaneil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplo 162):

[0503] Las etapas G-H se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para las etapas B-C del Ejemplo 160 para obtener el compuesto del título. MS obs. (ESI+) 563,2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,87 (1H), 7,89 (1H), 7,77 – 7,72 (2H), 7,67 (1H), 7,44 (1H), 5,29 (1H), 5,25 (1H), 3,00 (2H), 2,62 (1H), 2,46 (1H), 2,32 (2H), 2,29 (6H), 2,21 (3H), 1,54 – 1,45 (5H).

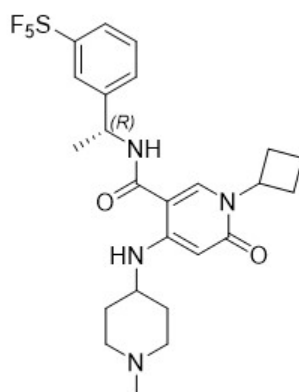
Ejemplo 163: 1-ciclobutil-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(pentafluoro-*l*6-sulfaneil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Ejemplo 163

[0504] El ejemplo 163 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 161. MS obs. (ESI+) 533,2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (1H), 8,03 (1H), 7,88 – 7,84 (1H), 7,81 – 7,73 (2H), 7,67 (1H), 7,69 (1H), 5,36 (1H), 5,14 (1H), 5,04 – 4,92 (1H), 3,01 (dd, *J* = 9,0, 3,6 Hz, 2H), 2,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 5H).

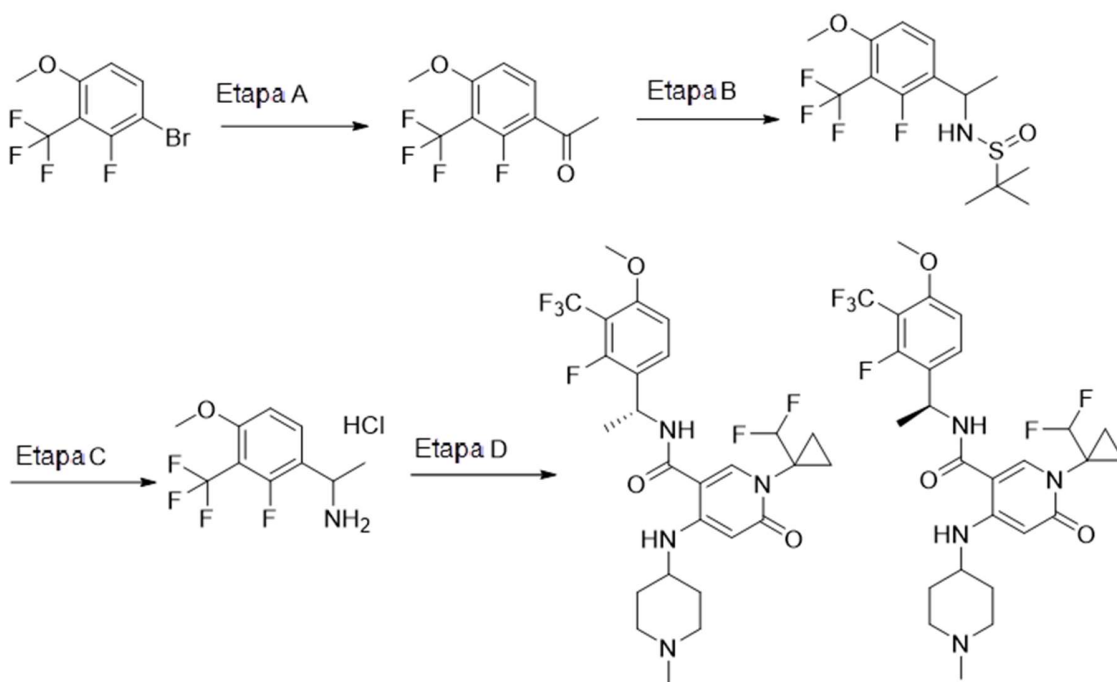
Ejemplo 164: (R)-1-ciclobutil-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-N-(1-(3-(pentafluoro-*l*6-sulfaneil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Ejemplo 164

[0505] El ejemplo 164 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 161. MS obs. (ESI+) 535,4 [(M+H)⁺]. ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8,83 (1H), 8,03 (1H), 7,88 (1H), 7,80 (2H), 7,69 (1H), 7,60 (1H), 5,25 – 5,13 (2H), 4,95 (1H), 3,23 (1H), 2,52 (2H), 2,37 – 2,21 (4H), 2,11 (5H), 1,90 – 1,67 (4H), 1,51 (3H), 1,44 – 1,23 (2H).

Ejemplos 165 y 166: (R)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 165**) y (S)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 166**) (estereoisómeros sin asignar)



ejemplos 165 y 166

Etapa A: 1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona

[0506] Se disolvieron 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (2 g, 7,33 mmol, preparado de acuerdo con el protocolo descrito en US20140275179A1) y tributil(1-etoxivinil)estano (3,97 g, 10,99 mmol) en dioxano (20 ml). Se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (660,02 mg, 732,54 µmol, 0,1 eq) y NEt₃ (741,26 mg, 7,33 mmol) a la mezcla y se agitaron durante 2 h a 100 °C. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y, a continuación, se ajustó a pH ~5 con HCl (1M). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EA/PE 1:9) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 4,47 mmol, 61 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 237,0 [M+H]⁺

Etapa B: N-(1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

[0507] Se disolvieron 1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (200 mg, 0,85 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (154,6 mg, 1,28 mmol) en THF (5 ml). Se añadió Ti(OEt)₄ (819,4 mg, 3,59 mmol, 4,0 eq) a la mezcla y se agitó durante 3 h a 80 °C. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron LiBH₄ (48,22 mg, 1,28 mmol) y MeOH (0,5 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó con agua (30 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro para obtener el compuesto del título (150 mg, 49 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 342,0 [M+H]⁺

Etapa C: Clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina

[0508] Se disolvió N-(1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,2 g, 3,52 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió HCl (2 ml, 8 mmol, 4M en dioxano) a la mezcla y se agitó durante 1 h a 20 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y los sólidos se lavaron con EtOAc para obtener el compuesto del título (588,2 mg, 60 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 237,95 [M+H]⁺

Etapa D: (R)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y (S)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplos 165 y 166, estereoisómeros sin asignar)

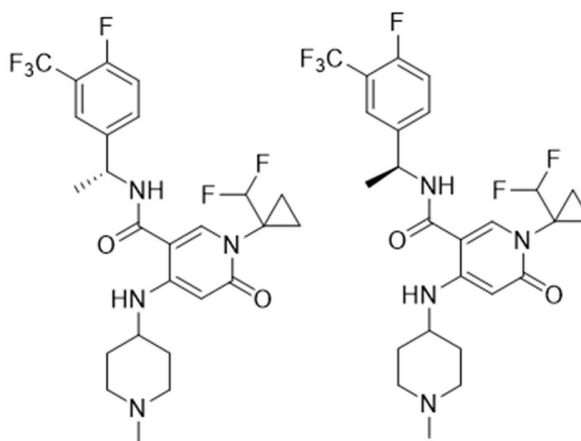
[0509] Se disolvieron ácido 1-[1-(difluorometil)ciclopropil]-4-[(1-metil-4-piperidil)amino]-6-oxo-piridin-3-carboxílico (276 mg) y HATU (234 mg, 0,61 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron DIPEA (106 mg, 0,82 mmol) y clorhidrato de 1-(2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (123 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a esta temperatura. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 0-25 % en DCM) para obtener el compuesto del título (138 mg, rendimiento del 60 %). MS obs. (ESI⁺): 561,3 [M+H]⁺

[0510] La mezcla estereoisomérica se purificó mediante SFC (Daicel AD (25*250 mm, 10 μ m), CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=85/15).

[0511] Ejemplo 165: MS obs. (ESI⁺): 561,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,9 min

[0512] Ejemplo 166: MS obs. (ESI⁺): 561,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,3 min

Ejemplos 167 y 168: (R)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 167**) y (S)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 168**) (estereoisómeros sin asignar)



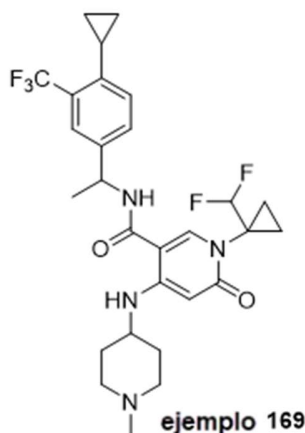
ejemplos 167 y 168

[0513] Los ejemplos 167 y 168 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los Ejemplos 165 y 166, etapa D, utilizando clorhidrato de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina disponible comercialmente.

[0514] Ejemplo 167: MS obs. (ESI⁺): 531,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: IPA (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min

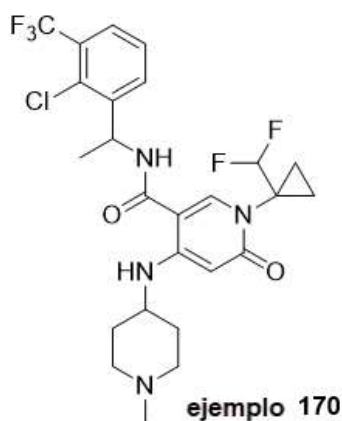
[0515] Ejemplo 168: MS obs. (ESI⁺): 531,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: IPA (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,8 min

Ejemplo 169: N-(1-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0516] El ejemplo 169 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los ejemplos 165 y 166, etapas B-D, comenzando con el compuesto conocido 1-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (preparado como se describe en WO2016031833). MS obs. (ESI⁺): 553,5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 9,16 (1H), 8,80 (1H), 8,05 (2H), 7,60 (1H), 7,51 (1H), 7,14 (1H), 6,20 (1H), 5,37 (1H), 5,18 – 5,01 (1H), 3,41 (2H), 3,03 (2H), 2,79 (3H), 2,20 – 2,01 (3H), 1,90 (1H), 1,60 – 1,39 (5H), 1,38 – 1,21 (4H), 1,01 (2H), 0,75 (2H).

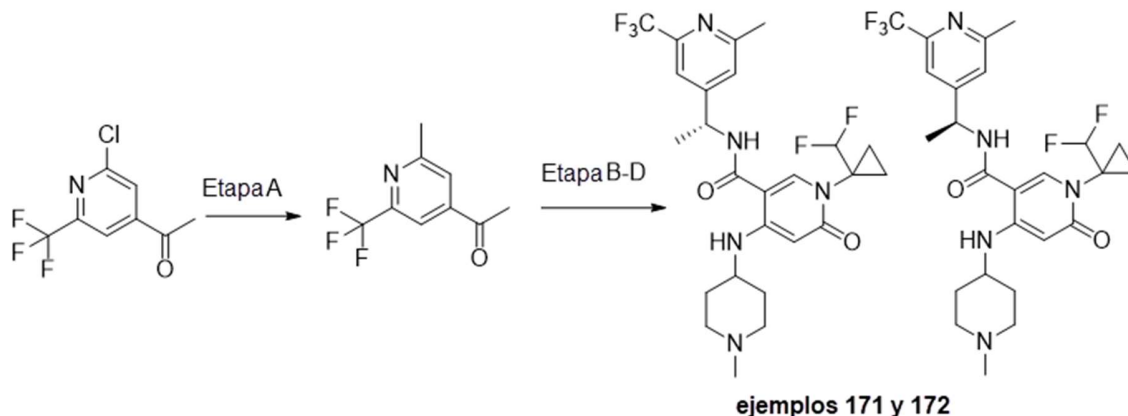
Ejemplo 170: N-(1-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0517] El ejemplo 170 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los ejemplos 165 y 166, etapas B-D, utilizando 1-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona disponible comercialmente. MS obs. (ESI⁺): 547,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8,88 (1H), 8,11 (1H), 7,97 (1H), 7,78 (2H), 7,58 (1H), 6,25 (1H), 5,41 (1H), 5,22 (1H), 3,21 (1H), 2,63 – 2,53 (2H), 2,12 (3H), 2,10 – 1,98 (2H), 1,89 – 1,72 (2H), 1,47 (3H), 1,40 – 1,23 (6H).

Ejemplos 171 y 172: (R)-1-(1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 171**) y (S)-1-(1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-

(1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 172**) (estereoquímica sin asignar)



Etapas A: 1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etan-1-ona

[0518] A una solución de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etan-1-ona (2,5 g, 11,18 mmol), ácido metilborónico (2,01 g, 33,55 mmol) y K_2CO_3 (4,64 g, 33,55 mmol) en dioxano (50 ml) y H_2O (5 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,29 g, 1,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se ajustó a pH 6~7 con NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica se combinó, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (EA/PE al 0-30 %) para obtener 1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etan-1-ona (1,5 g, 66 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 203,90 [M+H]⁺.

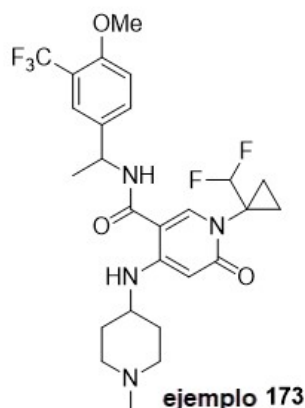
Etapas B-D: (R)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y (S)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplos 171 y 172)

[0519] Las etapas B-D se realizaron mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 165 y 166.

[0520] Ejemplo 171: MS obs. (ESI⁺): 528,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,8 min

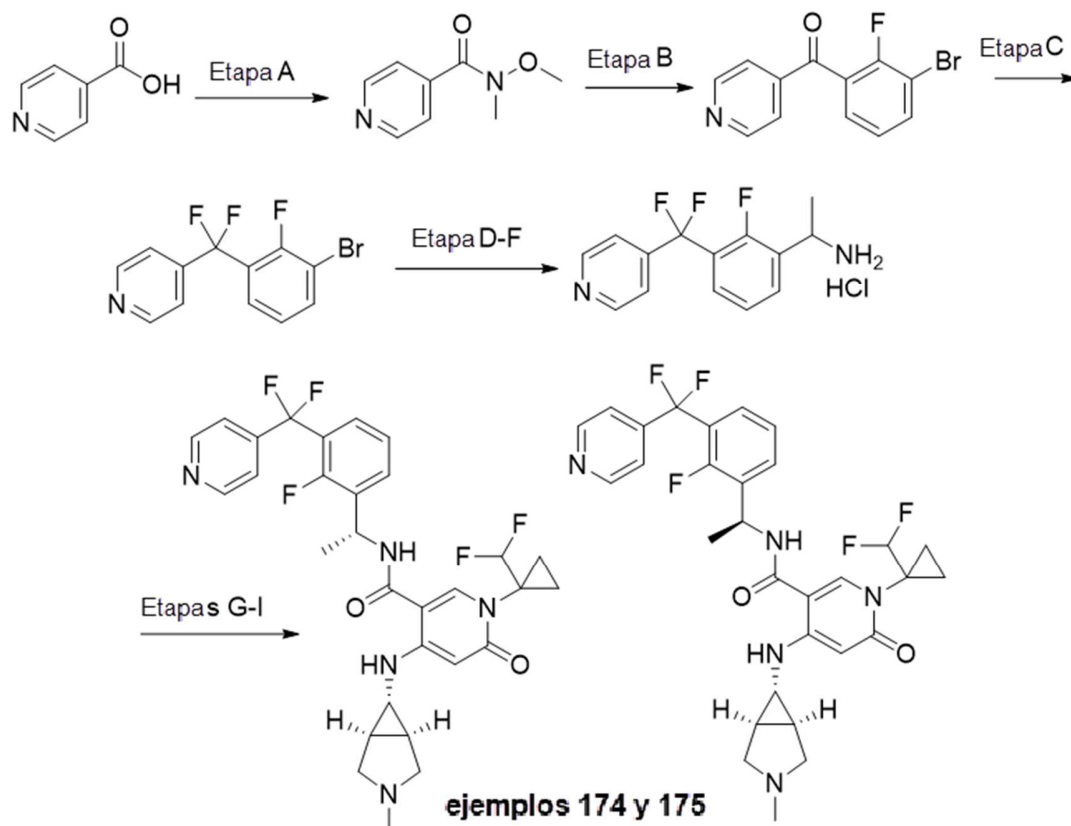
[0521] Ejemplo 172: MS obs. (ESI⁺): 528,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min

Ejemplo 173: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-N-(1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0522] El Ejemplo 173 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 165 y 166, etapas B-D. MS obs. (ESI⁺): 543,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8,72 (1H), 8,05 (1H), 7,96 (1H), 7,60 (2H), 7,25 (1H), 6,21 (1H), 5,22 (1H), 5,09 (1H), 3,87 (3H), 3,24 (1H), 2,53 (2H), 2,13 (3H), 2,08 (2H), 1,80 (2H), 1,46 (3H), 1,41 – 1,24 (6H).

Ejemplos 174 y 175: N-((R)-1-(3-(difluoro(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 174**) y N-((S)-1-(3-(difluoro(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 175**) (estereoisómeros sin asignar)



Etapa A: N-metoxi-N-metilisonicotinamida

[0523] A una solución agitada de ácido isonicotínico (30 g, 243,69 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (26,15 g, 268,05 mmol) en DCM (500 ml) se añadió HATU (101,92 g, 268,05 mmol) y DIPEA (94,48 g, 731,06 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con CHCl₃/i-PrOH (3/1, 3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA al 0-100 %/PE) para obtener el compuesto del título (30 g, 74 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 167,10 [M+H]⁺.

Etapa B: (3-bromo-2-fluorofenil)(piridin-4-il)metanona

[0524] A una solución agitada de 1,3-dibromo-2-fluorobenceno (38,20 g, 150,44 mmol, 1,0 eq) en THF (1000 ml) se añadió n-butilitio (60,2 ml, 150,44 mmol, 2,5 M en THF) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 15 min a -78 °C y, a continuación, se añadió gota a gota N-metoxi-N-metilisonicotinamida (25 g, 150,44 mmol) en THF a -78 °C bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. La reacción se inactivó con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA al 0-30 %/PE) para obtener el compuesto del título (25 g, 59 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 279,85, 281,85 [M+H]⁺

Etapa C: 4-((3-bromo-2-fluorofenil)difluorometil)piridina

[0525] A una solución de (3-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-piridil)metanona (25 g, 89,26 mmol) en DCM (100 ml) se añadió DAST (122,00 g, 756,87 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla resultante se vertió en agua helada (500 ml) lentamente. El pH de la solución se ajustó a 6~7 con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA al 0-30 %/PE) para obtener el compuesto del título (16 g, 59 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 301,85, 303,85 [M+H]⁺

Etapas D-F: Clorhidrato de 1-(3-(difluoro(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)etan-1-amina

[0526] Las etapas D-F se realizaron mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 165 y 166, etapas A-C, comenzando con 4-((3-bromo-2-fluorofenil)difluorometil)piridina. MS obs. (ESI⁺): 267,15 [M+H]⁺

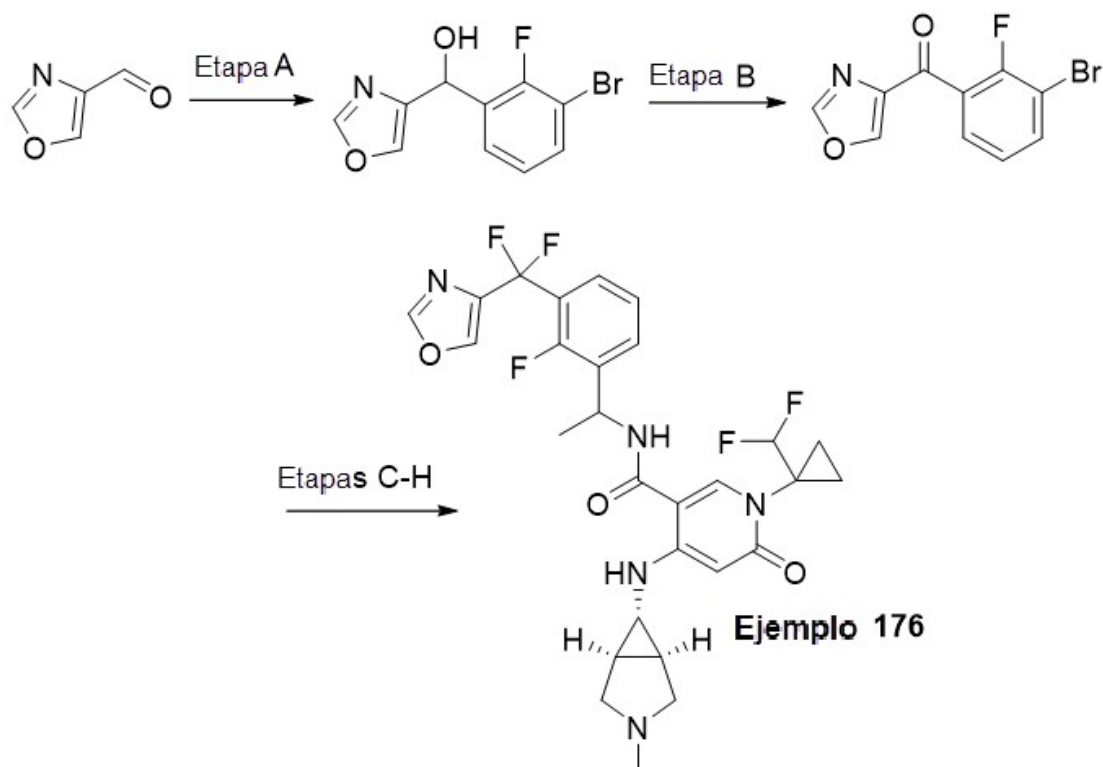
Etapas G-I: N-((R)-1-(3-(difluoro(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((S)-1-(3-(difluoro(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (ejemplos 174 y 175, enantiómeros sin asignar)

[0527] Las etapas G-I se realizaron mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 160, etapas A-C, comenzando con clorhidrato de 1-(3-(difluoro(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)etan-1-amina. La mezcla racémica se purificó mediante SFC Regis (R,R)Whelk-O1 (25*250 mm, 10 µm), CO₂/EtOH [NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)] = 70/30 para obtener los compuestos del título.

[0528] Ejemplo 174: MS obs. (ESI⁺): 588,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 µm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min

[0529] Ejemplo 175: MS obs. (ESI⁺): 588,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 µm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,9 min

Ejemplo 176: N-(1-(3-(difluoro(oxazol-4-il)metil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (3-bromo-2-fluorofenil)(oxazol-4-il)metanol

[0530] Se disolvió 1,3-dibromo-2-fluoro-benceno (23,80 g, 93,74 mmol) en THF (1,5 ml). A continuación, se añadió n-butilitio (37,5 ml, 93,74 mmol, 2,5 M en THF) a la mezcla a -78°C y se agitó durante 2 h. Se añadió oxazol-4-carbaldehído (7 g, 72,11 mmol) a la mezcla a -78°C y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H_2O y, a continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (2*150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EA/PE 1:3) para obtener el compuesto del título (5,5 g, 26 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 271,85, 273,85 [M+H]⁺.

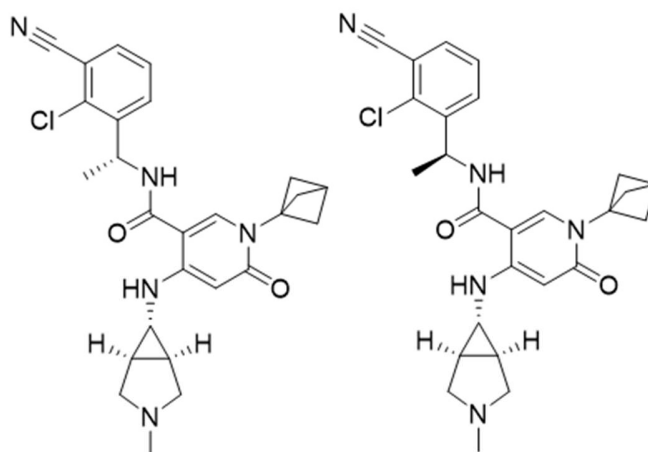
Etapa B: (3-bromo-2-fluorofenil)(oxazol-4-il)metanona

[0531] Se disolvió (3-bromo-2-fluoro-fenil)-oxazol-4-il-metanol (300 mg, 1,10 mmol) en DCM (50 ml). A continuación, se añadió periodinano de Dess-Martin (1,17 g, 2,76 mmol) a la mezcla y se agitó durante 24 h a 20°C . La reacción se inactivó con agua (50 ml) y después la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA= 11 %) para obtener el compuesto del título (250 mg, 71 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 269,80, 271,80 [M+H]⁺.

Etapas C-H: N-(1-(3-(difluoro(oxazol-4-il)metil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplo 176)

[0532] El ejemplo 176 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 174 y 175, etapas C-I, comenzando con (3-bromo-2-fluorofenil)(oxazol-4-il)metanona. MS obs. (ESI+): 578,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (1H), 8,58 (1H), 8,55 (1H), 8,02 (1H), 7,95 (1H), 7,62 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 6,23 (1H), 5,35 (1H), 5,24 (1H), 3,00 (2H), 2,48 (1H), 2,26 (2H), 2,19 (3H), 1,50 (2H), 1,44 (3H), 1,37 – 1,21 (4H).

Ejemplos 177 y 178: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(2-cloro-3-cianofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 177**) y 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((S)-1-(2-cloro-3-cianofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 178**) (estereoisómeros sin asignar)



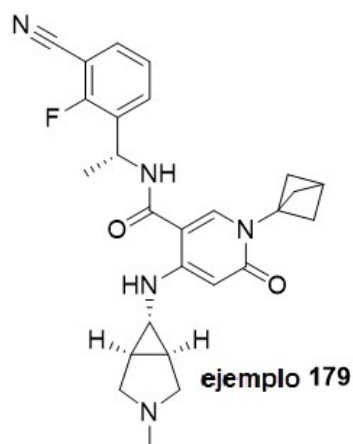
Ejemplos 177 y 178

[0533] Los ejemplos 177 y 178 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 161 comenzando con 3-bromo-2-clorobenzonitrilo y utilizando terc-butilsulfonamida racémica. El producto racémico se purificó mediante SFC (Regis (R,R)Whelk-O1 (25 x 250 mm, 10 μm), CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)]=60/40 para obtener los compuestos del título.

[0534] Ejemplo 177: MS obs. (ESI+): 478,0 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,3 min

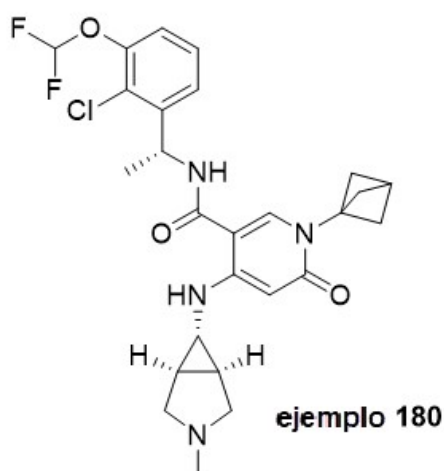
[0535] Ejemplo 178: MS obs. (ESI+): 478,0 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min

Ejemplo 179: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-ciano-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



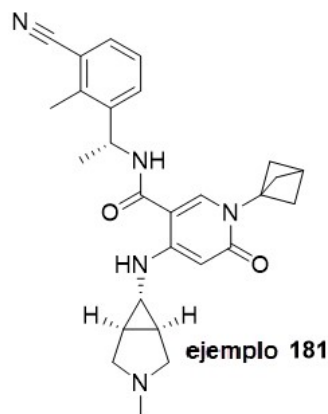
[0536] El ejemplo 179 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 161 comenzando con 3-bromo-2-fluoro-benzonitrilo. MS obs. (ESI⁺): 462,5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (1H), 7,91 – 7,80 (3H), 7,76 (1H), 7,48 (1H), 5,35 (1H), 5,28 (1H), 3,11 (2H), 2,68 (1H), 2,55 (2H), 2,45 (2H), 2,36 (6H), 2,32 (2H), 1,61 (2H), 1,53 (3H).

Ejemplo 180: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(2-cloro-3-(difluorometoxi)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



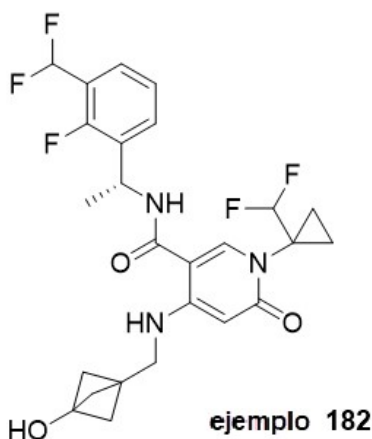
[0537] El ejemplo 180 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 161 comenzando con 1-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)benceno. MS obs. (ESI⁺): 519,7, 521,7 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (1H), 7,78 (1H), 7,70 (1H), 7,50 – 7,11 (4H), 5,32 (2H), 3,00 (2H), 2,63 (1H), 2,46 (1H), 2,31 (6H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 1,50 (2H), 1,43 (3H).

Ejemplo 181: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-ciano-2-metilfenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0538] El ejemplo 181 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 160 comenzando con (R)-3-(1-aminoetil)-2-metilbenzonitrilo. MS obs. (ESI+): 458,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (1H), 7,77 (1H), 7,73 (1H), 7,67 (2H), 7,41 (1H), 5,29 (1H), 5,18 (1H), 3,20 (2H), 2,70 (1H), 2,62 (1H), 2,54 (5H), 2,42 (2H), 2,29 (6H), 1,67 (2H), 1,41 (3H).

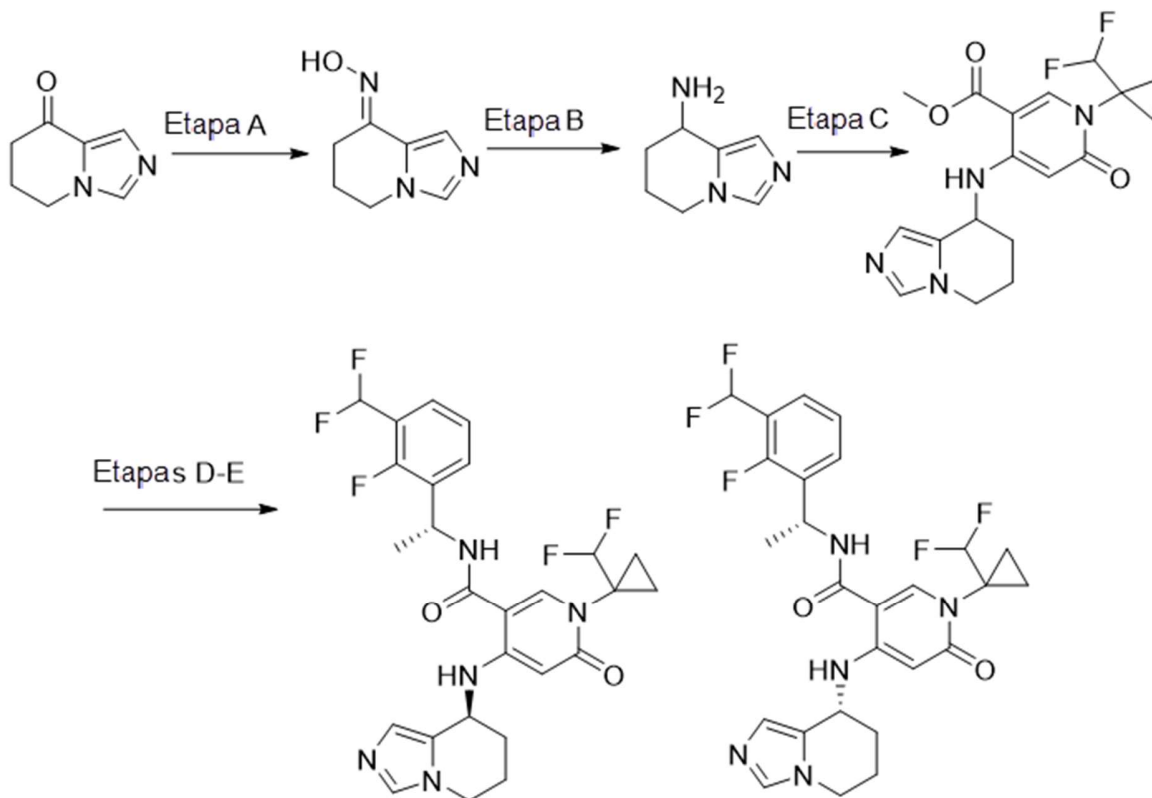
Ejemplo 182: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0539] Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-5-((1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo (300 mg, 0,55 mmol) y 3-(aminometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ol;clorhidrato (122,7 mg, 0,82 mmol) y DIPEA (141 mg, 1,09 mmol) en DMSO (3 ml) se selló en un tubo de microondas y se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con

agua y se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA al 100 %) para obtener el compuesto del título (18,74 mg, 7 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 512,5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,81 (1H), 8,00 (1H), 7,92 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 6,40 – 6,07 (2H), 5,31 (1H), 5,16 (1H), 3,18 (2H), 1,66 (6H), 1,49 (3H), 1,32 (4H).

Ejemplos 183 y 184: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((S)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 183**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((R)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 184**) (diastereómeros sin asignar).



ejemplo 183 y 184

Etapa A: 6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona oxima

[0540] Una mezcla de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona (110 mg, 0,8 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (62 mg, 0,88 mmol) y piridina (192 mg, 2,42 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-15 % en DCM) para obtener el compuesto del título (80 mg, 65 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 152,2 [(M+H)⁺].

Etapa B: 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-amina

[0541] A una mezcla de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piridin-8-ona oxima (80 mg, 0,53 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió Raney-Ni (500 mg húmedos, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, bruto). MS obs. (ESI⁺): 138,2 [M+H]⁺

Etapas C: 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0542] Una mezcla de 1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0,41 mmol), 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-amina (84 mg, 0,61 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (158 mg, 1,23 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (120 ml) y se lavó con agua (80 ml x 3). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE=1:1) para obtener el compuesto del título (55 mg, 35 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 379,4 [M+H]⁺

Etapas D-E: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((S)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(((R)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar).

[0543] Sintetizado de manera análoga al ejemplo 49, etapas D-E. Los diastereómeros se purificaron mediante SFC (Regis (R,R)Whelk-O1 (25*250 mm, 10 µm), CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)]=60/40) para obtener los compuestos del título.

[0544] Ejemplo 183: MS obs. (ESI⁺): 536,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 µm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,7 min

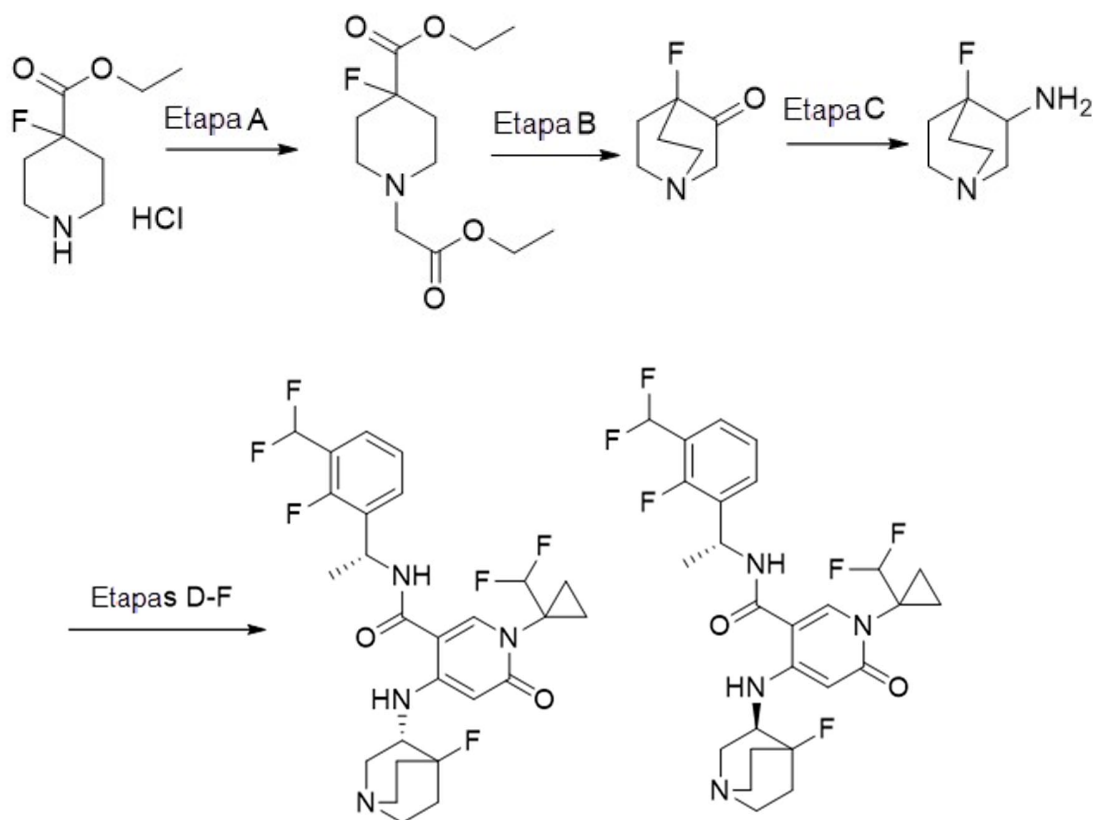
[0545] Ejemplo 184: MS obs. (ESI⁺): 536,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)Whelk-O1 4,6*100 mm 3 µm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min

Ejemplo 185: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((3-fluoro-1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0546] El ejemplo 185 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 55. MS obs. (ESI⁺): 517,2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,84 (1H), 8,24 (1H), 8,06 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,36 (1H), 5,30 (1H), 3,51 (1H), 3,45 (1H), 3,36 (2H), 3,08 (1H), 3,02 (1H), 2,27 (3H), 1,48 (3H), 1,35 (4H).

Ejemplos 186 y 187: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((S)-4-fluoroquinuclidin-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 186**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((R)-4-fluoroquinuclidin-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 187**)



ejemplos 186 y 187

Etapas A: 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo

[0547] Se disolvió 4-fluoropiperidin-1-ilo-4-carboxilato de etilo;cloruro (2 g, 9,45 mmol) y carbonato de cesio (9,2 g, 28,35 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (2,4 g, 14,17 mmol, 1,6 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró el disolvente. El residuo bruto se purificó mediante columna de cromatografía rápida (eluyendo con EA en PE (10-20 %)) para obtener el compuesto del título (2,4 g, 97 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 262,2 [(M+H)⁺].

Etapas B: 4-fluoroquinuclidin-3-ona

[0548] Se disolvió 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (2,4 g, 9,19 mmol) en tolueno (50 ml) y se añadió t-butóxido de potasio (2,6 g,

22,96 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se extrajo con HCl concentrado (50 ml). El extracto acuoso se calentó a 110 °C durante 16 horas para efectuar la descarboxilación. La solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente, se basificó a pH = 13 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para obtener el compuesto del título (600 g, 45 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,38 (2H), 3,08 (4H), 2,17 – 2,00 (4H).

Etapas C: 4-fluoroquinuclidin-3-amina

[0549] Se disolvió 4-fluoroquinuclidin-3-ona (500 mg, 3,49 mmol) en amoníaco (7 M en MeOH, 15 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Pd/C (424 mg, 3,49 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (300 mg, bruto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,38 – 3,28 (1H), 3,16 (1H), 3,10 – 2,96 (4H), 2,51 (1H), 2,20 (1H), 1,87 (1H), 1,69 – 1,53 (4H).

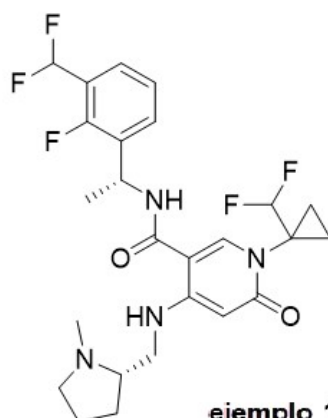
Etapas D-F: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((S)-4-fluoroquinuclidin-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((R)-4-fluoroquinuclidin-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0550] Las etapas D-F se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 49, etapas C-E. La mezcla diastereomérica se purificó mediante SFC quiral: Daicel AD (25*250 mm, 10 μm), CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=80/20 para obtener los compuestos del título no asignados.

[0551] Ejemplo 186: MS obs. (ESI+): 543,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,2 min

[0552] Ejemplo 187: MS obs. (ESI+): 543,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,7 min

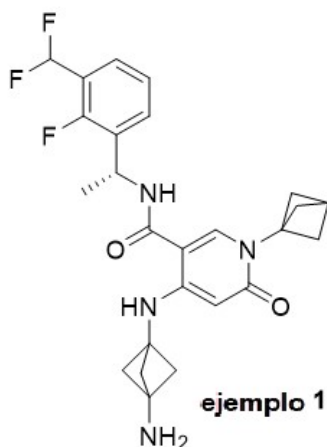
Ejemplo 188: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 188

[0553] El ejemplo 188 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 55. MS obs. (ESI⁺): 513,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (1H), 8,15 (1H), 7,98 (2H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,15 (1H), 6,23 (1H), 5,30 (1H), 5,20 (1H), 3,09 (1H), 2,99 (2H), 2,42 (1H), 2,22 (3H), 2,15 (1H), 1,85 (1H), 1,69–1,57 (2H), 1,48 (4H), 1,34 (4H).

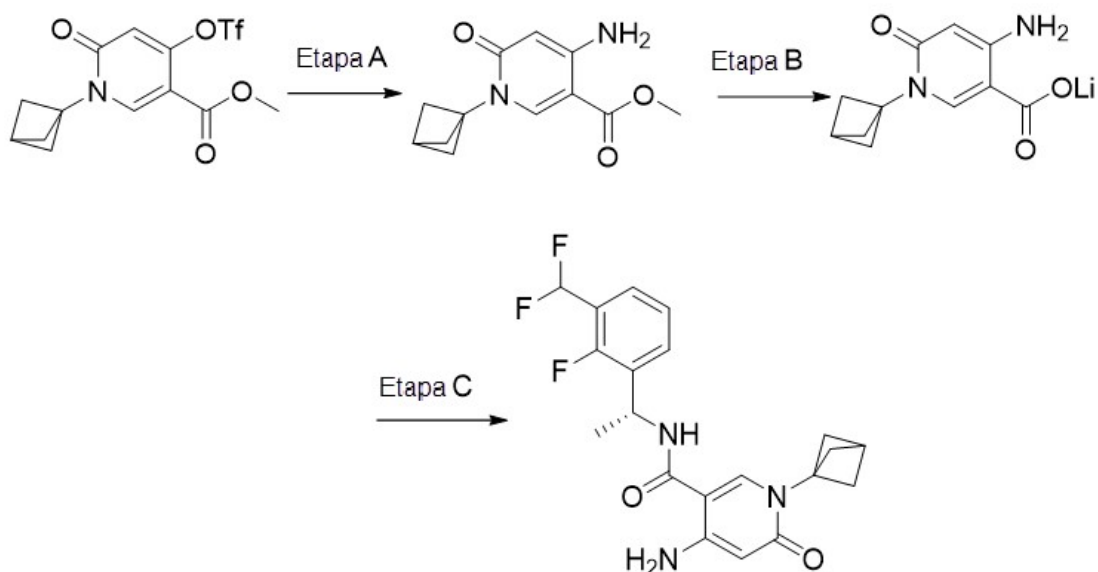
Ejemplo 189: (R)-4-((3-aminobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 189

[0554] El ejemplo 189 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 89. MS obs. (ESI⁺): 473,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,21 (1H), 8,24 (1H), 7,90 (1H), 7,70 (1H), 7,52 (1H), 7,36 (1H), 7,21 (1H), 5,34 – 5,23 (2H), 2,96 (2H), 2,61 (1H), 2,31 (6H), 1,97 (6H), 1,48 (3H).

Ejemplo 190: (R)-4-amino-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



ejemplo 190

Etapa A: 4-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0555] Una mezcla de (*R*)-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)nicotinamida (200 mg, 0,54 mmol) y amoníaco (0,4 M en dioxano, 14 ml) se hizo reaccionar a 90 °C drante 30 h. La reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía rápida (eluyendo con EtOAc al 0-80 % en PE) permitió obtener el compuesto del título. MS obs. (ESI⁺): 235,3

Etapa B: 4-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio

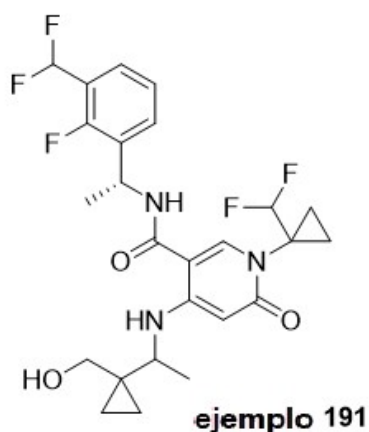
[0556] Una mezcla de 4-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (110 mg, 469,58 μmol) e hidróxido de litio (34 mg, 1,41 mmol) se agitó en una mezcla de THF (5 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título bruto (150 mg, bruto), que se utiliza sin purificación adicional. MS obs. (ESI⁺): 221,3

Etapa C: (*R*)-4-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-*N*-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0557] A una solución de 4-amino-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de litio (130 mg, bruto), (1*R*)-1-[3-(difluorometil)-2-fluorofenil]etanamina;clorhidrato (169 mg, 0,74 mmol) y DIPEA (223 mg, 1,72 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (262 mg, 0,69 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron en Na₂SO₄,

se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (fase móvil: ACN-H₂O (10 mm de NH₄HCO₃); gradiente: 40-55 %) para obtener el compuesto del título (184 mg). MS obs. (ESI⁺): 392,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,78 (1H), 7,71 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 6,71 (2H), 5,29 (1H), 5,22 (1H), 2,61 (1H), 2,29 (6H), 1,47 (3H).

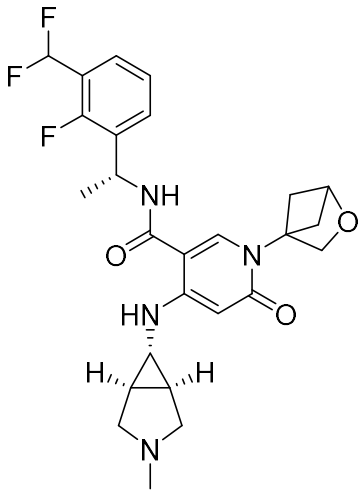
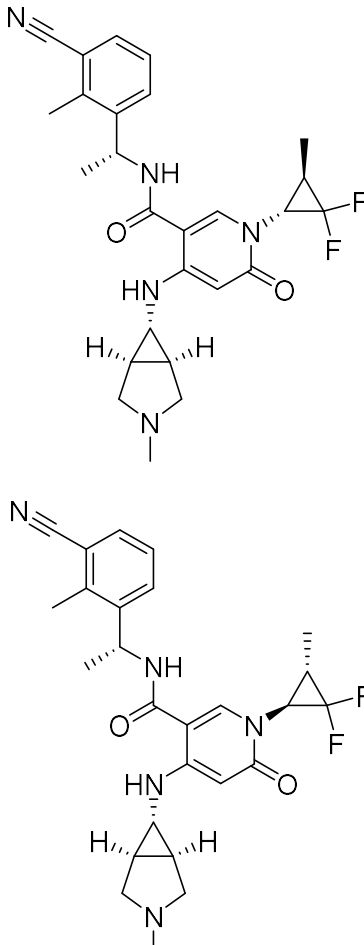
Ejemplo 191: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-(1-(hidroximetil)ciclopropil)etil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

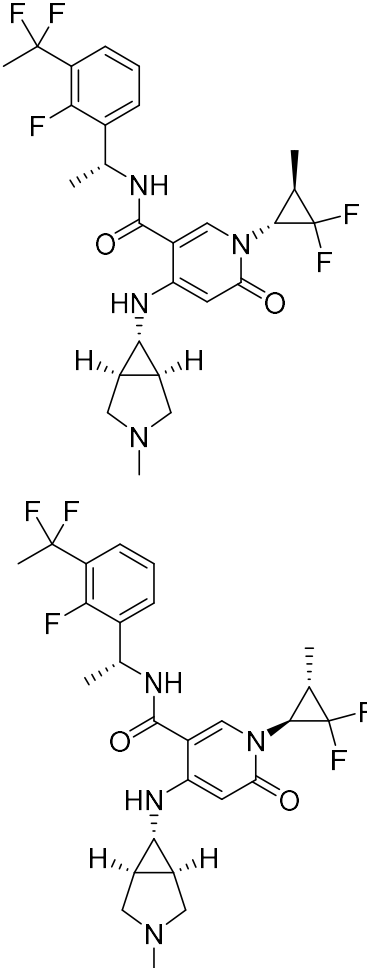


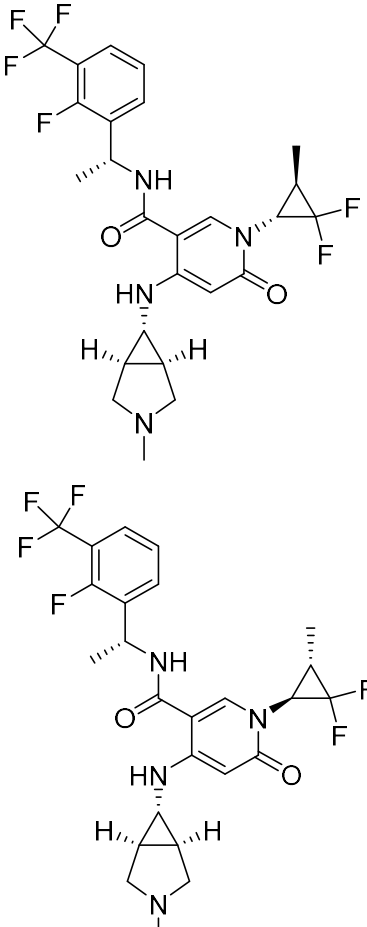
[0558] El ejemplo 191 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 49. MS obs. (ESI⁺): 514,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (1H), 8,08 (1H), 7,99 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 6,24 (1H), 5,30 (1H), 5,23 (1H), 4,70 (1H), 3,48 – 3,35 (2H), 3,17 (1H), 1,48 (3H), 1,34 (4H), 1,07 (3H), 0,38 – 0,24 (4H).

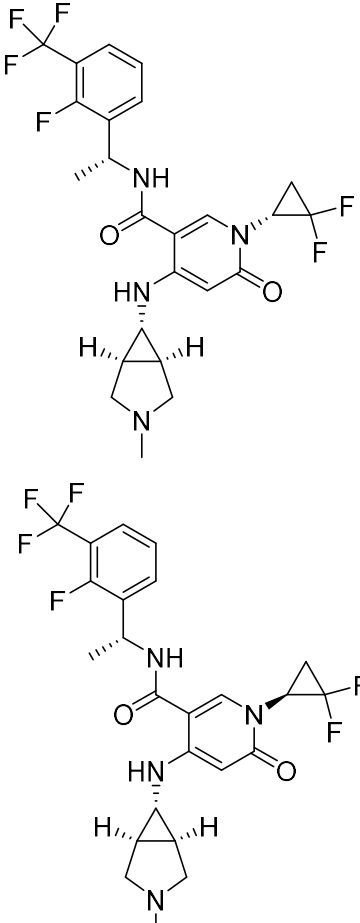
[0559] Los siguientes ejemplos pueden sintetizarse de acuerdo con métodos análogos descritos para el ejemplo 49 o los ejemplos 92-154 utilizando sustituciones de reactivos apropiadas con reactivos conocidos o comerciales:

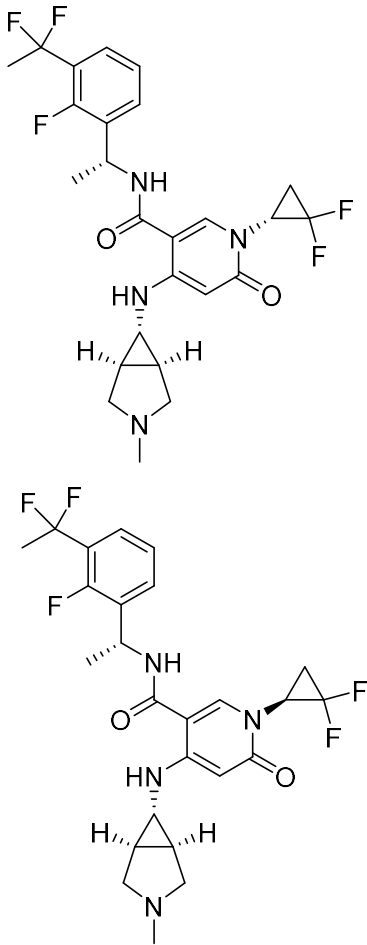
Número de ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Caracterización

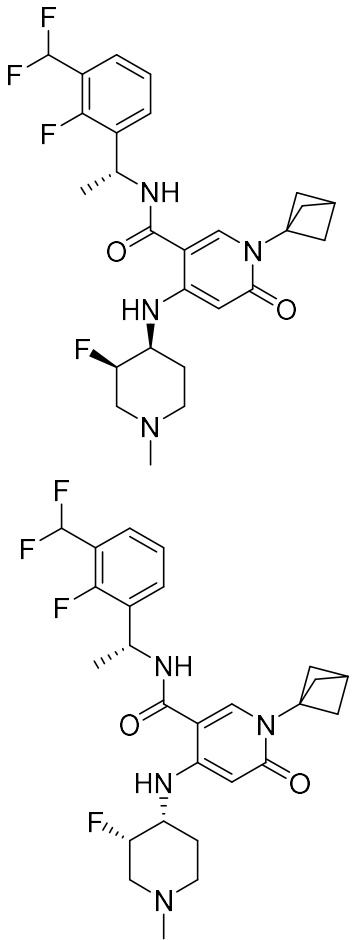
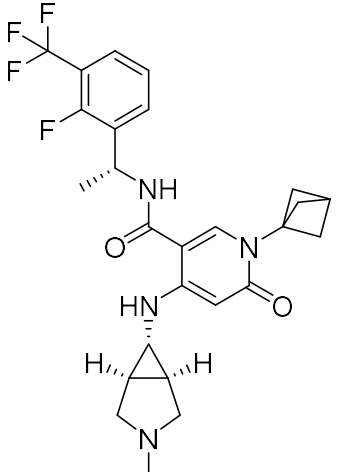
192		1-(2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 503,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,77 (1H), 7,80 (1H), 7,73 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,33 (1H), 5,26 (1H), 4,57 (1H), 3,76 (2H), 3,00 (2H), 2,48 (1H), 2,27 (2H), 2,23 (2H), 2,20 (3H), 2,13 (2H), 1,52 (2H), 1,46 (3H).
193 y 194		N-((R)-1-(3-ciano-2-metilfenil)etil)-1-((1R,3R)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-ciano-2-metilfenil)etil)-1-((1S,3S)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 193:</u> MS obs. (ESI⁺): 482,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min <u>Ejemplo 194:</u> MS obs. (ESI⁺): 482,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min

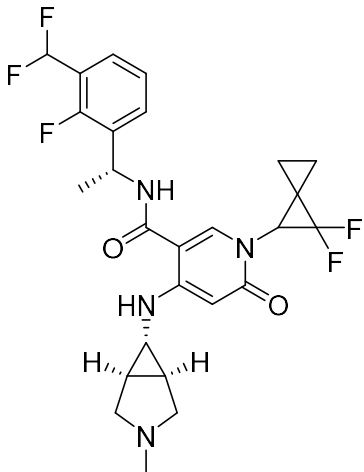
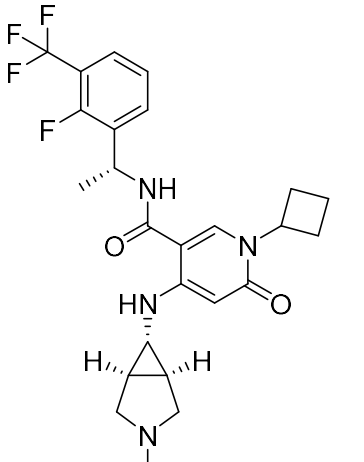
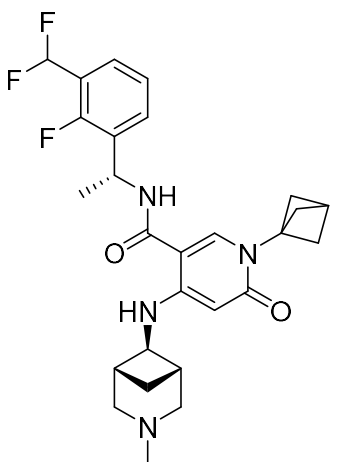
195 y 196		1-((1R,3R)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((1S,3S)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 195:</u> MS obs. (ESI+): 525,8 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min <u>Ejemplo 196:</u> MS obs. (ESI+): 525,8 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min
-----------------------------	--	---	---

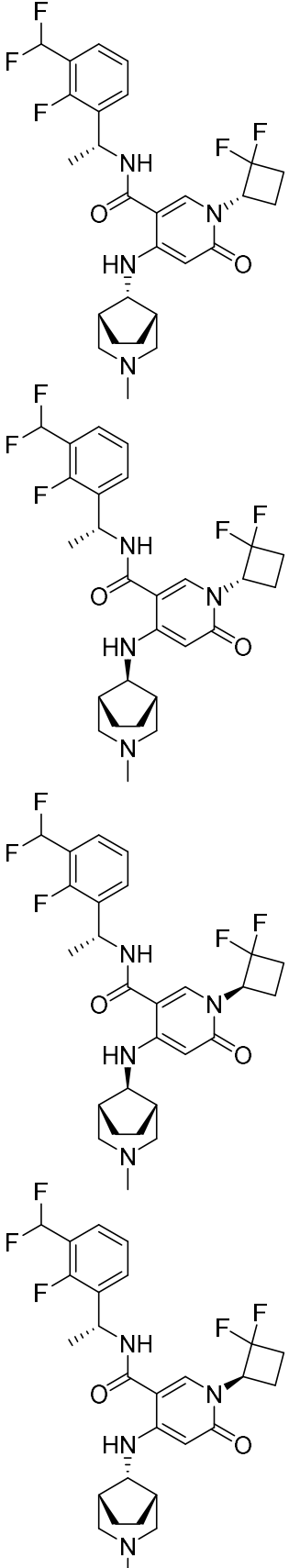
197 y 198		1-((1R,3R)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((1S,3S)-2,2-difluoro-3-metilciclopropil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 197:</u> MS obs. (ESI+): 529,0 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min <u>Ejemplo 198:</u> MS obs. (ESI+): 529,0 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min
-----------------------------	--	---	---

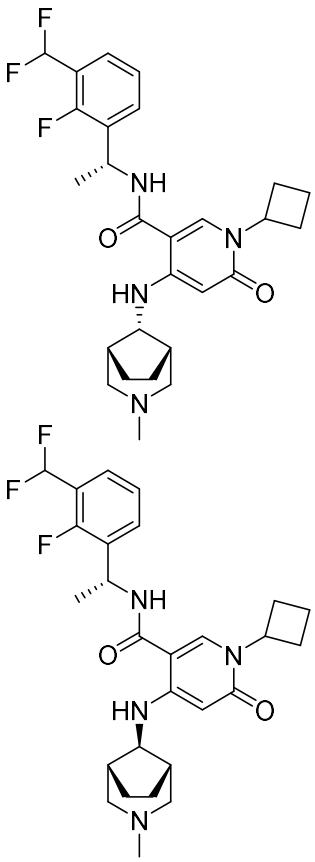
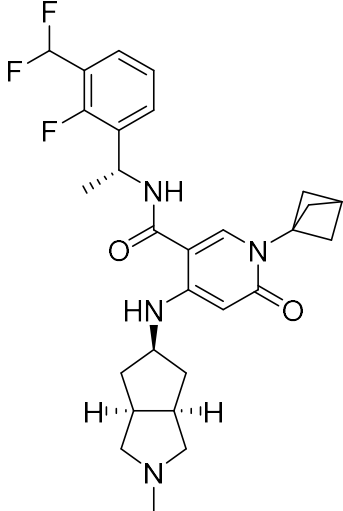
199 y 200		1-((R)-2,2-difluorociclopropil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((S)-2,2-difluorociclopropil)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 199:</u> MS obs. (ESI+): 515,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min <u>Ejemplo 200:</u> MS obs. (ESI+): 515,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,3 min
-----------------------------	--	---	---

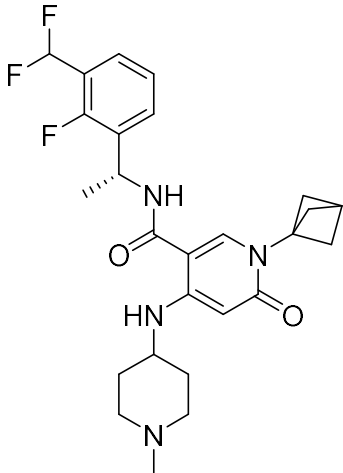
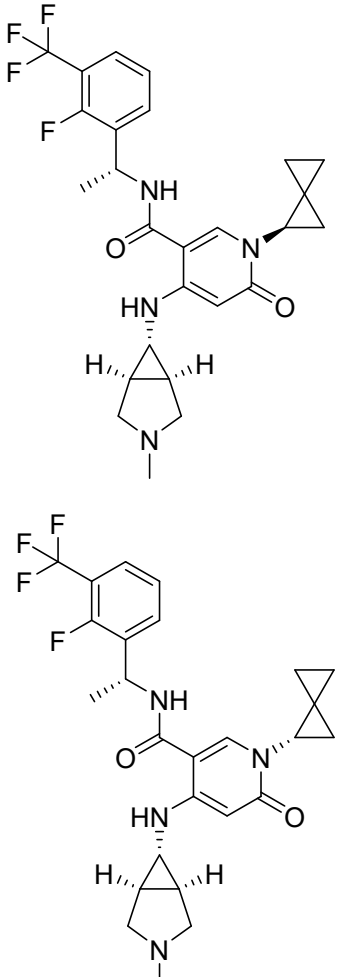
201 y 202		1-((R)-2,2-difluorociclopropil)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((S)-2,2-difluorociclopropil)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 201:</u> MS obs. (ESI+): 511,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,8 min <u>Ejemplo 202:</u> MS obs. (ESI+): 511,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min
-----------------------------	--	---	---

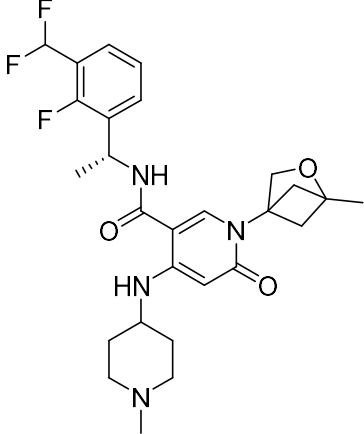
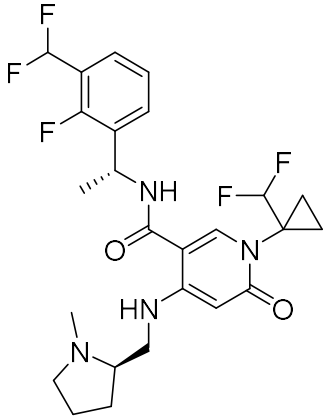
203 y 204		1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 203:</u> MS obs. (ESI⁺): 507,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min <u>Ejemplo 204:</u> MS obs. (ESI⁺): 507,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,3 min
205		1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 505,7 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,95 (1H), 7,82 (2H), 7,74 (2H), 7,48 (1H), 5,33 (2H), 3,09 (2H), 2,69 (1H), 2,54 (1H), 2,38 (1H), 2,36 (6H), 2,30 (3H), 1,58 (2H), 1,54 (3H).

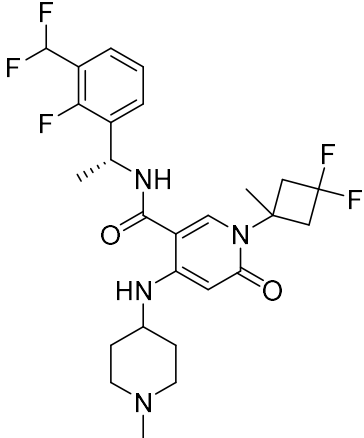
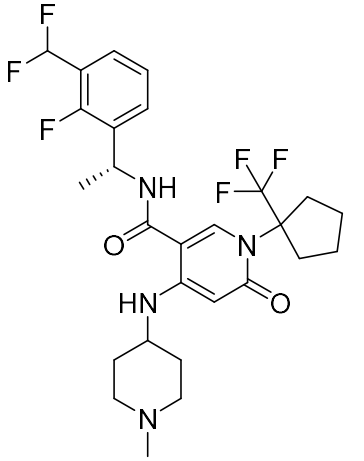
206		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(2,2-difluoroespiro[2.2]penta n-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 523,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,19 (1H), 8,26 (1H), 7,94 (1H), 7,69 (1H), 7,51 (1H), 7,35 (1H), 7,20 (1H), 5,38 (1H), 5,28 (1H), 4,22 (1H), 3,32 (1H), 3,01 (2H), 2,53 (2H), 2,22 (3H), 1,74 (1H), 1,62 – 1,44 (6H), 1,31 (2H).
207		1-ciclobutil-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 493,3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9,27 (1H), 8,31 (1H), 7,90 (2H), 7,66 (1H), 7,41 (1H), 5,35 (1H), 5,30 (1H), 5,00 (1H), 3,01 (2H), 2,53 (1H), 2,45 (3H), 2,22 (6H), 1,82 - 1,68 (2H), 1,51 (5H).
208		1-(bicciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 501,4 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (1H), 8,12 (1H), 7,78 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 5,30 (1H), 4,80 (1H), 3,17 (1H), 2,99 (2H), 2,82 – 2,67 (2H), 2,62 (1H), 2,29 (9H), 2,26 (2H), 2,08 (1H), 1,68 (1H), 1,48 (3H).

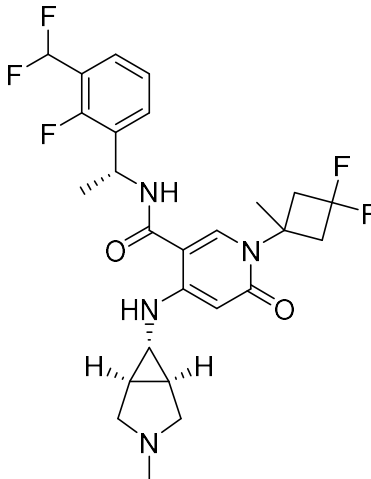
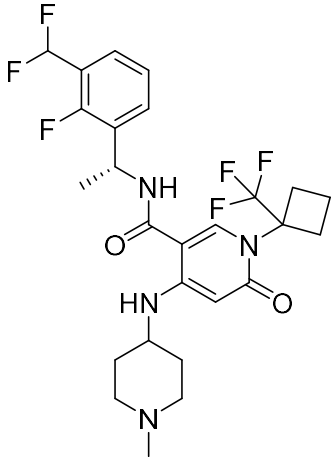
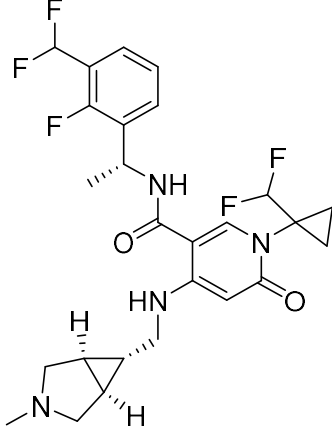
210, 211, 212, 213		1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabiclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida, 1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabiclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida, 1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabiclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabiclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	<u>Ejemplo 210:</u> MS obs. (ESI+): 539,8 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,8 min <u>Ejemplo 211:</u> MS obs. (ESI+): 539,8 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: mismas condiciones que el ejemplo 210 Tiempo de retención = 1,0 min <u>Ejemplo 212:</u> MS obs. (ESI+): 539,8 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: mismas condiciones que el ejemplo 210 Tiempo de retención = 1,6 min <u>Ejemplo 213:</u> MS obs. (ESI+): 539,8 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: mismas condiciones que el ejemplo 210 Tiempo de retención = 3,4 min
--	--	--	---

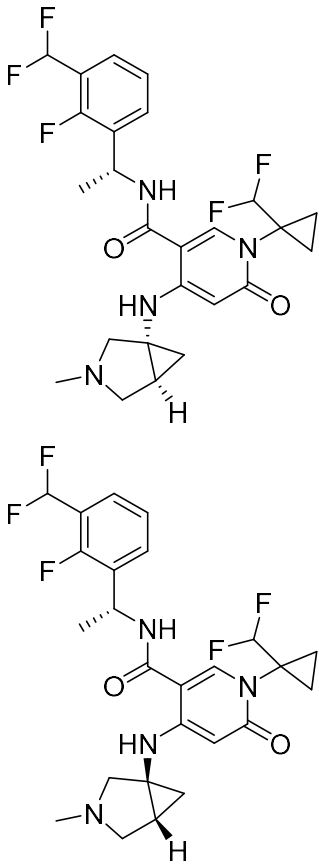
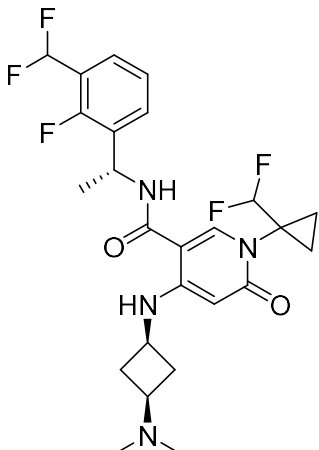
214 y 215		1-ciclobutil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-ciclobutil-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 214:</u> MS obs. (ESI+): 503,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (1H), 7,53 (2H), 7,28 (1H), 7,00 (1H), 5,47 (1H), 5,37 (1H), 4,99 (1H), 3,34 (1H), 2,83 (2H), 2,50 – 2,13 (11H), 1,88 (2H), 1,73 (4H), 1,57 (3H). <u>Ejemplo 215:</u> MS obs. (ESI+): 503,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (1H), 7,59 (1H), 7,51 (1H), 7,29 (1H), 7,01 (1H), 5,46 (1H), 5,42 (1H), 4,98 (1H), 3,45 (1H), 2,55 (2H), 2,47 – 2,27 (6H), 2,27 – 2,10 (5H), 1,94 – 1,74 (6H), 1,59 (3H).
216		1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopent a[c]pirrol-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 515,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,85 (1H), 7,88 (1H), 7,71 (1H), 7,62 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,28 (1H), 5,17 (1H), 3,57 (1H), 2,65 – 2,51 (6H), 2,35 – 2,15 (12H), 1,46 (3H), 1,28 – 1,10 (2H).

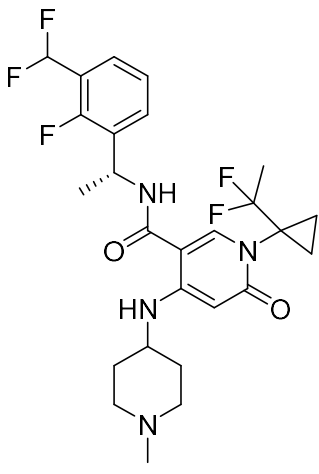
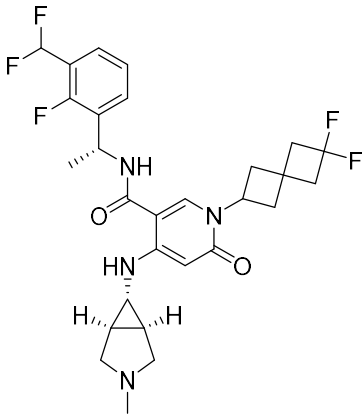
217		(R)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 489,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,82 (1H), 7,73 (2H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,28 (1H), 5,14 (1H), 3,21 (2H), 2,61 (1H), 2,54 (1H), 2,28 (6H), 2,13 (3H), 2,06 (2H), 1,82 (2H), 1,47 (3H), 1,35 (2H).
218 y 219		N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((R)-espiro[2.2]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((S)-espiro[2.2]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 218:</u> MS obs. (ESI⁺): 505,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min <u>Ejemplo 219:</u> MS obs. (ESI⁺): 505,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min

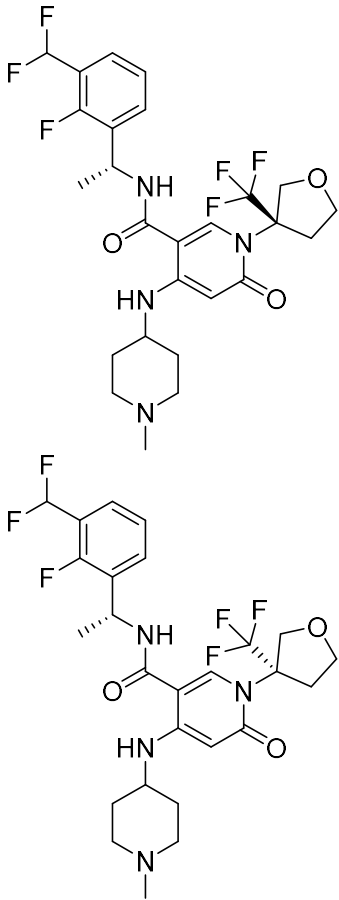
220		(R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 519,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 9,28 – 9,19 (2H), 8,61 (1H), 7,72 – 7,68 (1H), 7,58 – 7,54 (1H), 7,38 – 7,10 (2H), 6,70 (1H), 5,35 (1H), 5,26 (1H), 5,12 (2H), 3,61 (1H), 2,92 (2H), 2,59 (2H), 2,36 (2H), 2,21 – 2,06 (5H), 1,84 (2H), 1,56 (3H), 1,45 (5H).
221		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((R)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 513,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,77 (1H), 7,92 (1H), 7,85 (1H), 7,62 – 7,48 (2H), 7,36 – 7,06 (2H), 6,23 (1H), 5,28 (1H), 5,17 (s, 1H), 3,07 – 2,93 (2H), 2,88 (1H), 2,33 (1H), 2,21 (3H), 2,07 (1H), 1,76 (1H), 1,55 – 1,21 (10H).

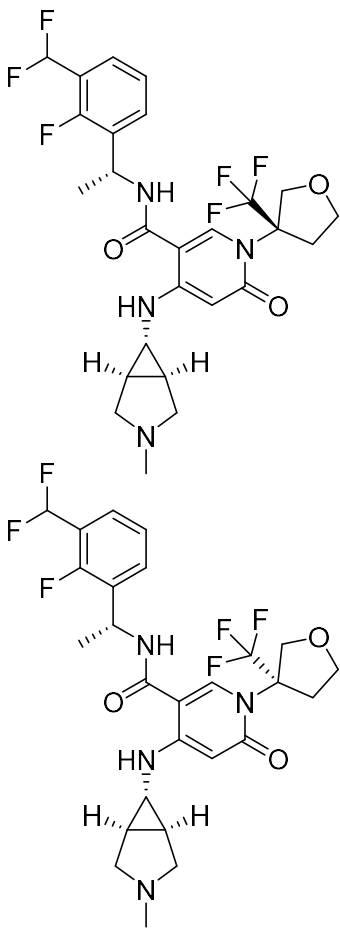
222		(R)-1-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 527,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,75 (1H), 7,82 (1H), 7,74 (1H), 7,64 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,28 (1H), 5,22 (1H), 3,27 – 3,12 (3H), 2,93 (2H), 2,78 – 2,60 (2H), 2,30 – 2,06 (5H), 1,79 (2H), 1,59 (3H), 1,48 (3H), 1,45 – 1,30 (2H).
223		(R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclopentil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 559,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,88 (1H), 7,83 (1H), 7,64 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,29 (1H), 5,18 (1H), 3,23 (2H), 3,17 (1H), 2,81 (2H), 2,13 (3H), 2,08 (2H), 2,04 (1H), 1,81 (3H), 1,75 (4H), 1,48 (3H), 1,41 – 1,30 (2H).

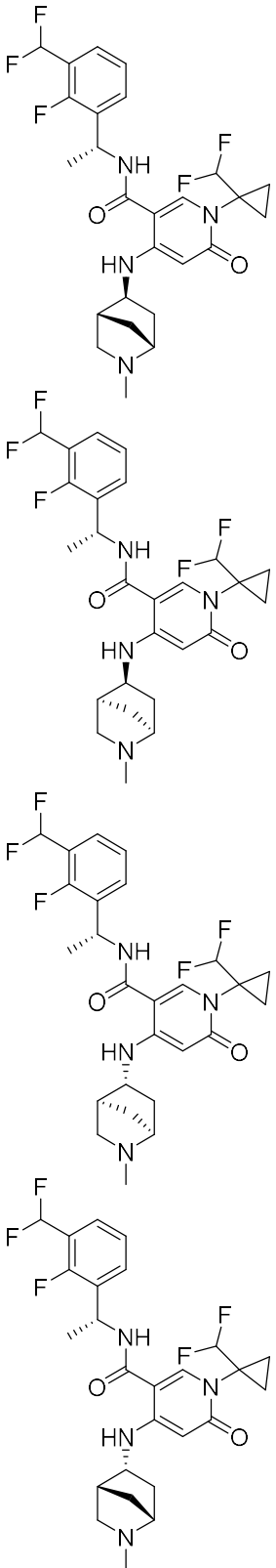
224		1-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 525,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,73 (1H), 7,81 (1H), 7,69 (1H), 7,62 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,35 (1H), 5,25 (1H), 3,30 – 3,15 (2H), 3,05 – 2,87 (4H), 2,47 (1H), 2,40 – 2,24 (2H), 2,21 (3H), 1,60 (3H), 1,53 – 1,44 (5H).
225		(R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 545,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,85 (1H), 7,79 (1H), 7,66 (1H), 7,59 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,33-5,26 (1H), 5,17 (1H), 3,23 (1H), 2,90 (2H), 2,80–2,69 (2H), 2,54 (2H), 2,13 (3H), 2,10-1,82 (6H), 1,48 (3H), 1,39-1,32 (2H).
226		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 525,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,81 (1H), 8,01 (1H), 7,97 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 6,24 (1H), 5,31 (1H), 5,14 (1H), 2,94 – 2,74 (4H), 2,16 (5H), 1,49 (3H), 1,41 – 1,20 (m, 7H).

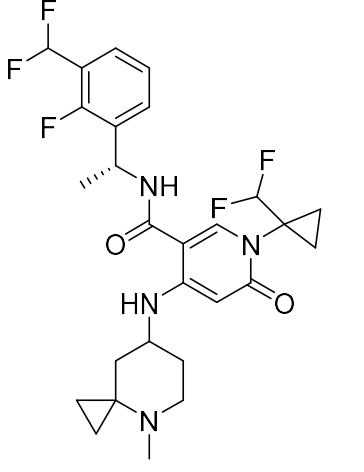
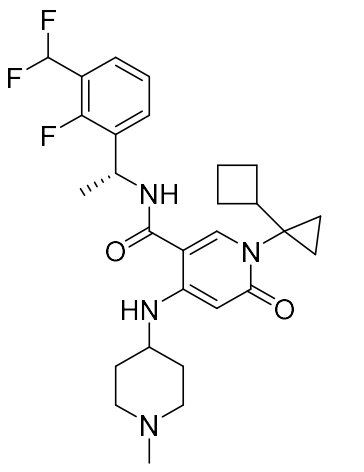
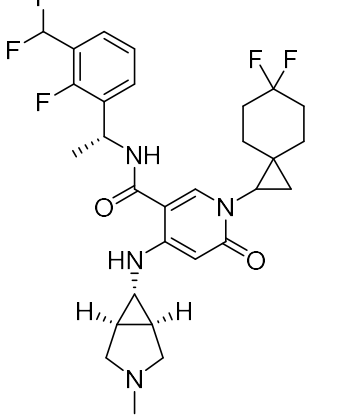
227 y 228		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 227:</u> MS obs. (ESI+): 511,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min <u>Ejemplo 228:</u> MS obs. (ESI+): 511,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,3 min
229		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1S,3S)-3-(dimetilamino)ciclobutil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 513,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ: 8,02 (1H), 7,53 (2H), 7,28 (1H), 7,00 (1H), 6,14 (1H), 5,38 (1H), 5,31 (1H), 3,60 (1H), 2,68 (3H), 2,19 (6H), 1,72 (2H), 1,56 (3H), 1,44 (2H), 1,32 (2H).

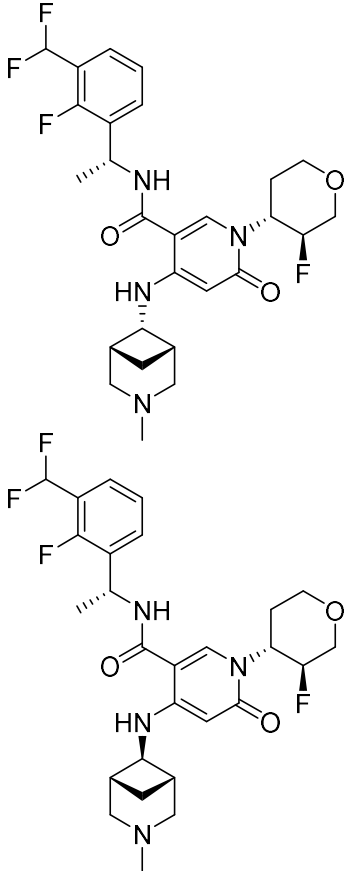
230		(R)-1-(1-(1,1-difluoroethyl)cyclopropyl)-N-(1-(3-(difluoromethyl)-2-fluorophenyl)ethyl)-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 527,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,81 (1H), 8,04 (1H), 7,94 (1H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,38 – 5,24 (1H), 5,20 (1H), 3,23 (1H), 2,57 (2H), 2,13 (3H), 2,05 (2H), 1,80 (2H), 1,60 (3H), 1,48 (3H), 1,42 – 1,27 (6H).
231		N-((R)-1-(3-(difluoromethyl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1-(6,6-difluorohepta-1,2-ene)-4-(((1R,5S,6S)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)amino)-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 551,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,76 (1H), 7,92 (1H), 7,74 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,34 (1H), 7,20 (1H), 5,36 (1H), 5,27 (1H), 4,80 (1H), 2,99 (2H), 2,78 (2H), 2,65 (2H), 2,55 (3H), 2,46 (2H), 2,27 (2H), 2,19 (3H), 1,48 (5H).

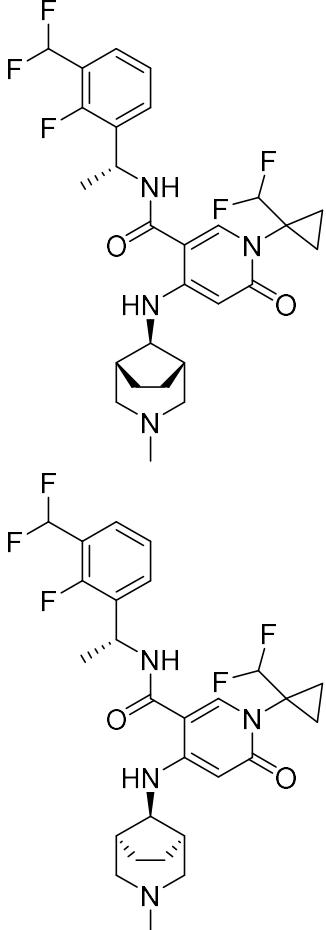
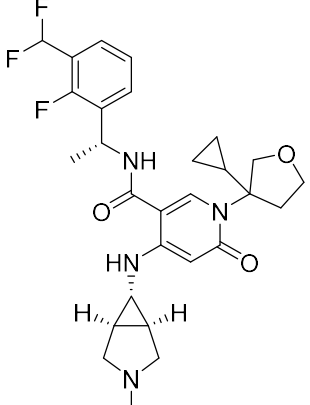
232 y 233		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-((S)-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-((R)-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 232:</u> MS obs. (ESI+): 561,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: YMC Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: IPA (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,9 min <u>Ejemplo 233:</u> MS obs. (ESI+): 561,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: YMC Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: IPA (NH3 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min
-----------------------------	--	---	---

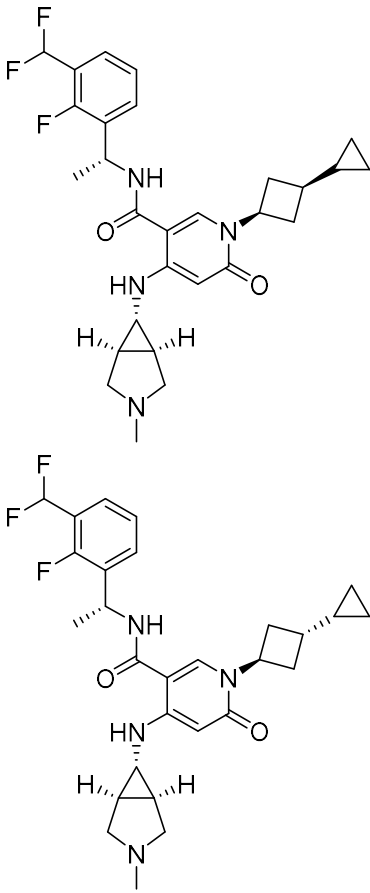
234 y 235		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((S)-3-(trifluorometil)tetrahidrofurán-3-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((R)-3-(trifluorometil)tetrahidrofurán-3-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 234:</u> MS obs. (ESI+): 559,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,5 min <u>Ejemplo 235:</u> MS obs. (ESI+): 559,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,1 min
-----------------------------	--	---	---

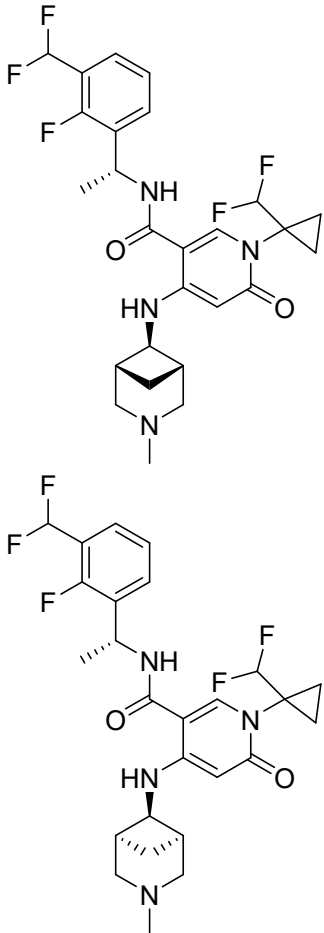
236, 237, 238, 239		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,4R,5S)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida, N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1S,4S,5S)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida, N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1S,4S,5R)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,4R,5R)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 236:</u> MS obs. (ESI⁺): 525,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK IG-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min <u>Ejemplo 237:</u> MS obs. (ESI⁺): 525,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: mismas condiciones que el ejemplo 236 Tiempo de retención = 1,8 min <u>Ejemplo 238:</u> MS obs. (ESI⁺): 525,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: mismas condiciones que el ejemplo 236 Tiempo de retención = 2,4 min <u>Ejemplo 239:</u> MS obs. (ESI⁺): 525,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: mismas condiciones que el ejemplo 236 Tiempo de retención = 3,1 min
--	--	---	---

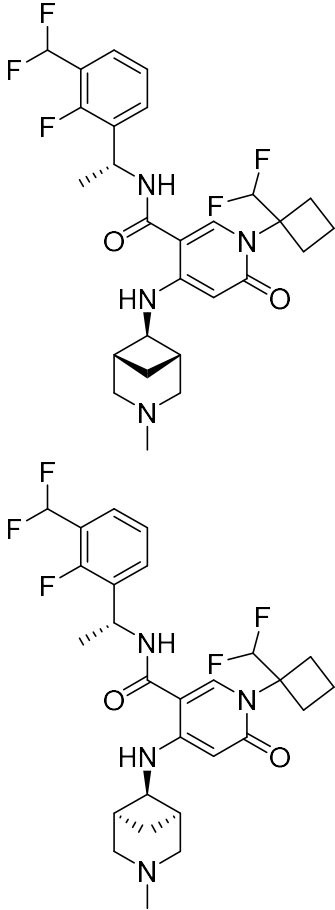
240		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((4-metil-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 539,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,80 (1H), 8,08 (1H), 8,03 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,37 – 7,07 (2H), 6,23 (1H), 5,30 (1H), 5,18 (1H), 3,42 (1H), 2,86 – 2,68 (2H), 2,24 (3H), 1,68 – 1,59 (2H), 1,55 – 1,42 (4H), 1,38 – 1,15 (5H), 0,46 (2H), 0,32 (2H).
241		(R)-1-(1-ciclobutilciclopropil)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 517,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,71 (1H), 8,04 (1H), 7,89 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,29 (1H), 5,16 (1H), 3,17 (1H), 2,85 (1H), 2,54 (2H), 2,12 (3H), 2,06 (2H), 1,87 – 1,56 (8H), 1,48 (3H), 1,39 – 1,26 (2H), 0,98 (4H)
242		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(6,6-difluorespiro[2.5]octan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 565,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,77 (1H), 7,92 (1H), 7,87 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,20 (1H), 5,42 (1H), 5,25 (1H), 3,17 (1H), 3,01 (2H), 2,48 (2H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 1,98-1,31 (12H), 1,19 (1H), 1,01 (1H).

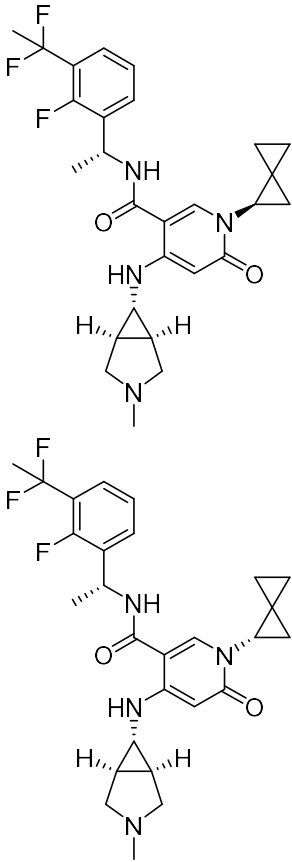
243 y 244		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6r)-3-metil-3-azabiclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabiclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diasterómeros no asignados)	<u>Ejemplo 243:</u> MS obs. (ESI+): 537,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min <u>Ejemplo 244:</u> MS obs. (ESI+): 537,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,2 min
-----------------------------	--	---	---

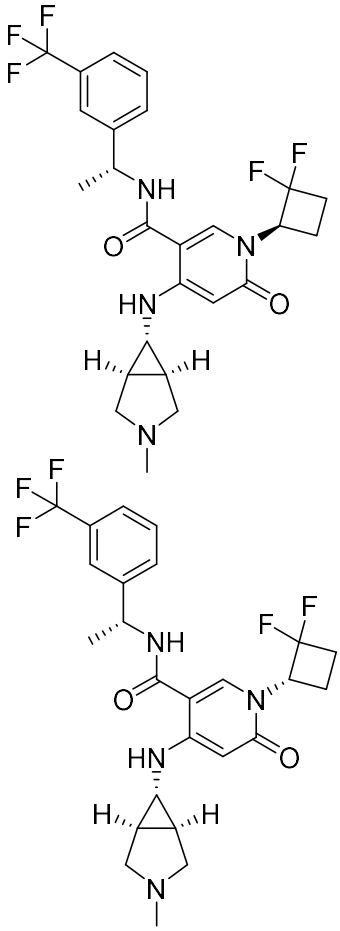
245 y 246		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 245:</u> MS obs. (ESI⁺): 539,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,84 (1H), 8,46 (1H), 8,03 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,34 (1H), 5,24 (1H), 3,35 (1H), 2,37 (2H), 2,14 – 2,05 (4H), 2,03 (3H), 1,67 (4H), 1,50 (3H), 1,34 (4H). <u>Ejemplo 246:</u> MS obs. (ESI⁺): 539,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,81 (1H), 8,05 (1H), 7,99 (1H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,34 (1H), 7,22 (1H), 6,24 (1H), 5,29 (1H), 5,21 (1H), 3,20 (1H), 2,66 – 2,54 (2H), 2,21 – 2,03 (7H), 1,61 (2H), 1,49 (5H), 1,34 (4H).
247		1-(3-ciclopropiltetrahydrofuran-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI⁺): 531,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,75 (1H), 7,80 (1H), 7,67 (1H), 7,59 (1H), 7,52 (1H), 7,38 – 7,07 (2H), 5,34 (1H), 5,27 (1H), 4,27 (1H), 3,90 – 3,74 (3H), 2,99 (2H), 2,47 (1H), 2,39 (2H), 2,27 (2H), 2,19 (3H), 1,61 – 1,43

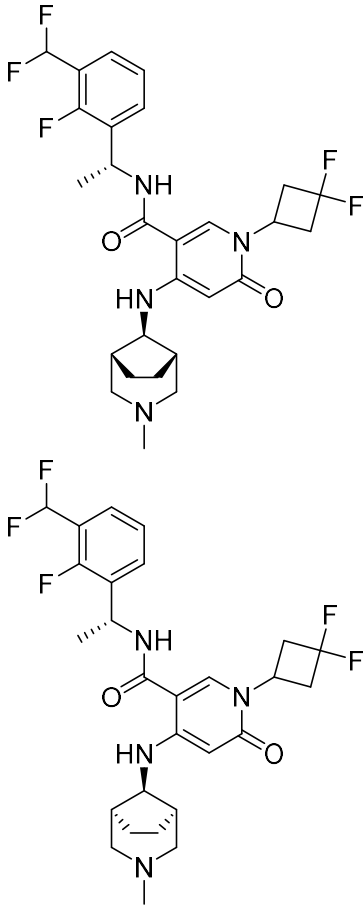
			(6H), 0,62–0,37 (4H).
248 y 249		1-((1s,3S)-3-ciclopropilciclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((1r,3R)-3-ciclopropilciclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	Ejemplo 248: MS obs. (ESI+): 515,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 9,07 (1H), 8,22 (1H), 7,87 (1H), 7,71 (1H), 7,51 (1H), 7,34 (1H), 7,15 (1H), 5,35 (1H), 5,29 (1H), 5,12 (1H), 2,99 (2H), 2,57 (2H), 2,46 (1H), 2,26 (2H), 2,19 (3H), 2,07 (2H), 1,93 (1H), 1,57 – 1,42 (5H), 1,06 (1H), 0,49 (2H), 0,20 – 0,09 (2H). Ejemplo 249: MS obs. (ESI+): 515,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,85 (1H), 7,91 (1H), 7,69 (1H), 7,63 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,15 (1H), 5,35 (1H), 5,28 (1H), 4,65 (1H), 2,99 (2H), 2,46 (1H), 2,37 (2H), 2,27 (2H), 2,19 (3H), 2,05 – 1,91 (2H), 1,74 (1H), 1,48 (5H), 0,87 (1H), 0,41 (2H), 0,17 – 0,13 (2H).

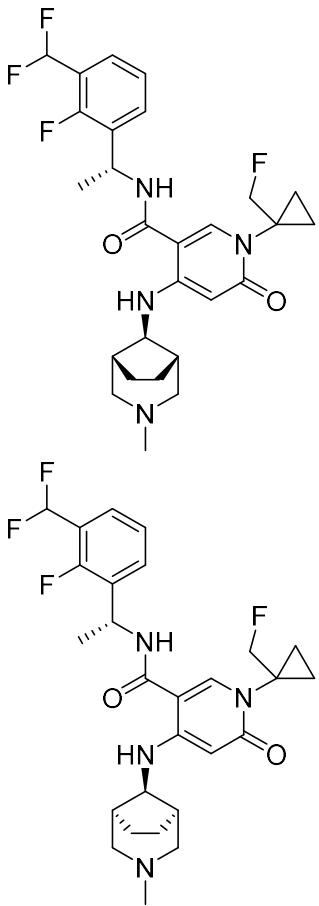
250 y 251		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6r)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 250:</u> MS obs. (ESI+): 525,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 (1H), 8,39 (1H), 8,09 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,37 (1H), 7,21 (1H), 6,23 (1H), 5,33 (1H), 4,87 (1H), 3,17 (1H), 2,97 (2H), 2,72 (2H), 2,35 – 2,20 (5H), 2,07 (1H), 1,67 (1H), 1,49 (3H), 1,41 – 1,22 (4H). <u>Ejemplo 251:</u> MS obs. (ESI+): 525,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,80 (1H), 8,30 (1H), 7,98 (1H), 7,62 (1H), 7,52 (1H), 7,36 (1H), 7,21 (1H), 6,23 (1H), 5,38-5,27 (1H), 5,22 (1H), 3,61 (1H), 2,83 (2H), 2,40 (2H), 2,07 (3H), 1,70 – 1,58 (2H), 1,50 (3H), 1,33 (4H).
-----------------------------	--	---	--

252 y 253		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclobutil)-4-(((1R,5S,6r)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 252:</u> MS obs. (ESI+): 539,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,92 (1H), 8,28 (1H), 7,80 (1H), 7,62 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,22 (1H), 6,36 (1H), 5,33 (1H), 4,85 (1H), 3,17 (1H), 2,99 (1H), 2,96 (1H), 2,71 (2H), 2,65 (4H), 2,31 (3H), 2,27 (2H), 2,07 (1H), 1,95 – 1,79 (2H), 1,68 (1H), 1,49 (3H). <u>Ejemplo 253:</u> MS obs. (ESI+): 539,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,89 (1H), 8,20 (1H), 7,70 (1H), 7,62 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,35 (1H), 5,32 (1H), 5,21 (1H), 3,62 (1H), 2,91 – 2,78 (2H), 2,74 – 2,58 (4H), 2,45 (1H), 2,36 (1H), 2,08 (3H), 1,87 (2H), 1,64 (2H), 1,49 (3H).
-----------------------------	--	---	--

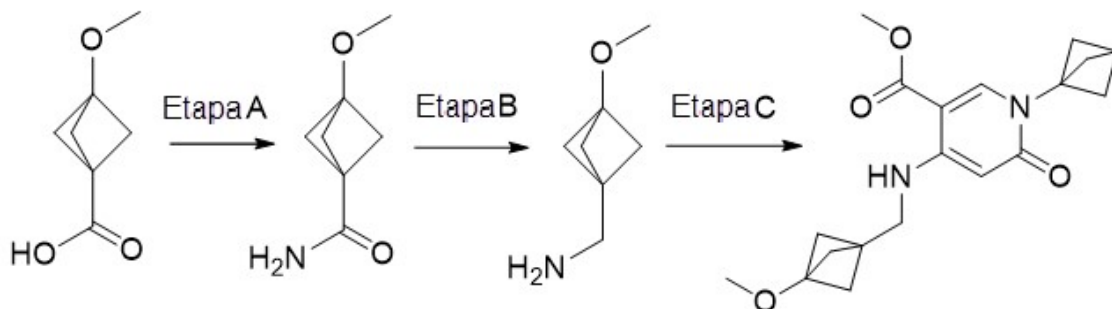
254 y 255		N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((R)-espiro[2.2]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1-((S)-espiro[2.2]pentan-1-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 254:</u> MS obs. (ESI+): 501,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,7 min <u>Ejemplo 255:</u> MS obs. (ESI+): 501,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min
-----------------------------	--	---	---

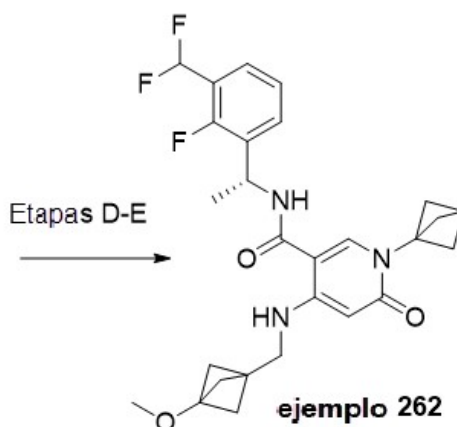
256 y 257		1-((R)-2,2-difluorociclobutil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-((S)-2,2-difluorociclobutil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 256:</u> MS obs. (ESI+): 511,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min <u>Ejemplo 257:</u> MS obs. (ESI+): 511,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OD-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,8 min
-----------------------------	--	---	---

258 y 259		1-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabiclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabiclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 258:</u> MS obs. (ESI+): 539,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,8 min <u>Ejemplo 259:</u> MS obs. (ESI+): 539,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,3 min
-----------------------------	--	---	---

260 y 261		N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,8r)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(fluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,8s)-3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	Ejemplo 260: MS obs. (ESI+): 521,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min Ejemplo 261: MS obs. (ESI+): 521,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH3 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min
-------------------------	--	---	---

Ejemplo 262: (R)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida





Etapas A: 3-Metoxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

[0560] Una mezcla de ácido 3-metoxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (500 mg, 3,52 mmol) en SOCl_2 (5 ml) se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. A continuación, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. Al residuo se le añadió hidróxido amónico (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto diana bruto (391 mg, bruto), que se utilizó sin purificación adicional. MS obs. (ESI+): 142,3 [M+H]⁺.

Etapas B: (3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanamina

[0561] Una mezcla de 3-metoxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (391 mg, bruto) en $\text{BH}_3\text{-THF}$ 1M (5 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua helada (10 ml) a la mezcla gota a gota y se agitó durante 30 min. Después se extrajo la mezcla con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título bruto (236 mg). MS obs. (ESI+): 128,3 [M+H]⁺.

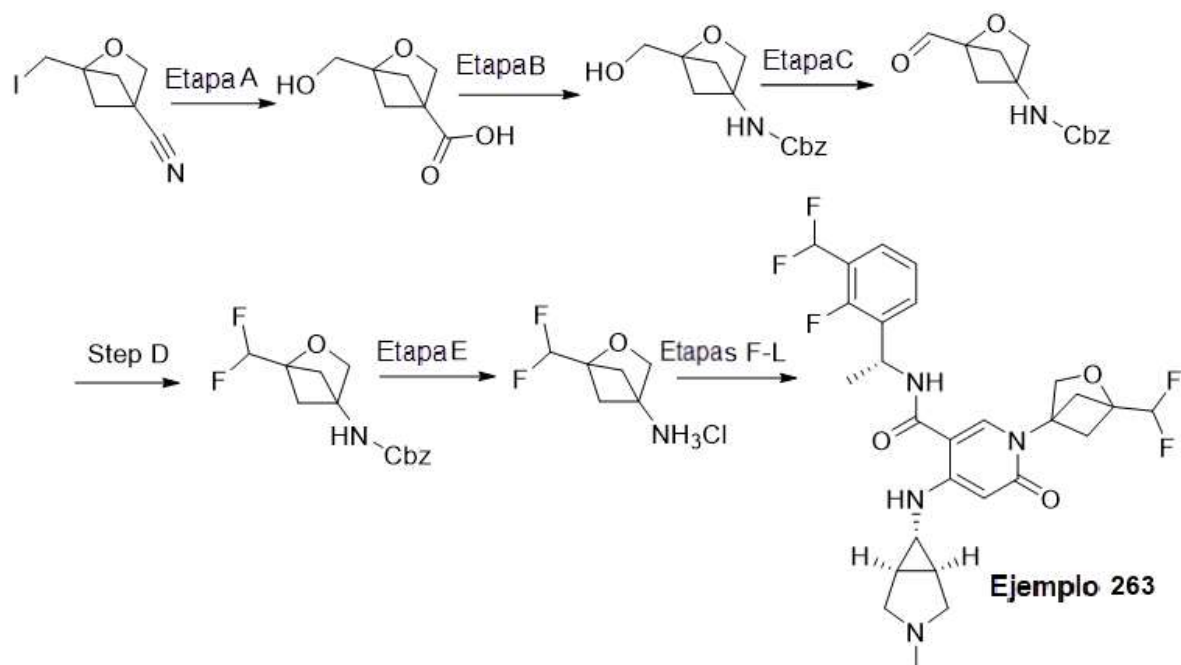
Etapas C: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0562] A una mezcla de (3-metoxi-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metanamina (203 mg, bruto) y 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-6-oxo-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (451 mg, 1,23 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió trietilamina (373 mg, 3,68 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~5 % en DCM) para obtener el compuesto del título (127 mg, 30 % de rendimiento). MS obs. (ESI+): 345,3 [M+H]⁺.

Etapas D-E: (R)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((3-metoxibiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (Ejemplo 263)

[0563] Las etapas D-E se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 62. MS obs. (ESI+): 502,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (1H), 7,71 (1H), 7,67 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,29 (1H), 5,12 (1H), 3,24 (2H), 3,15 (3H), 2,61 (1H), 2,29 (6H), 1,70 (6H), 1,47 (3H).

Ejemplo 263: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: Ácido 1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico

[0564] A una solución de 1-(yodometil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano-4-carbonitrilo (3 g, 12,05 mmol, preparada de acuerdo con el método de *Angew Chem.* **2020**, 59, 7161-7167 en DMSO (30 ml) se añadió KOAc (1,77 g, 18,08 mmol). La mezcla se agitó enérgicamente durante la noche a 90 °C. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. El producto bruto se disolvió en THF (30 ml) y a la mezcla se añadió LiOH (899 mg, 37,5 mmol) en H₂O (5 ml) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se ajustó a pH 5~6 con HCl (1M). La solución resultante se extrajo con EA (3x40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, (eluyendo con EA/PE al 0~100 %) para obtener el compuesto del título. GCMS (ES, m/z): 158,1 [M].

Etapa B: (1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)carbamato de bencilo

[0565] A una solución de ácido 1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (1,58 g, 9,99 mmol) en BnOH anhidro (16 ml), se añadió (PhO)₂PON₃ (4,12 g, 14,99 mmol) y Et₃N (2,02 g, 19,98 mmol) en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó durante 10 h a 80 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) y se ajustó a pH 6~7 con bicarbonato de sodio. La solución se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía rápida de fase inversa con las siguientes condiciones: C18, 120 g, 20~45 µm, 100Å; fase móvil, CH₃CN:H₂O (TFA al 0,05 %) = 20 % incrementado a 70 % en 40 min. La liofilización proporcionó el compuesto del título (600 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. GCMS (ES, m/z): 263,3 [M].

Etapas C: (1-formil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)carbamato de bencilo

[0566] A una mezcla agitada de (1-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)carbamato de bencilo (3 g, 11,39 mmol) en DCM (40 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (9,67 g, 22,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,6 g, 13,78 mmol, bruto). MS obs. (ESI⁺): 262,1 [M+H]⁺.

Etapas D: (1-(difluorometil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)carbamato de bencilo

[0567] A una mezcla agitada de (1-formil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)carbamato de bencilo (3,6 g, bruto) en DCM (50 ml) se añadió DAST (6,66 g, 41,34 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía rápida de fase inversa con las siguientes condiciones: C18, 330 g, 20~45 µm, 100Å; fase móvil, CH₃CN:H₂O (NH₄HCO₃ al 0,05 %) = 10 % aumentado a 60 % en 35 min. La liofilización proporcionó el compuesto del título (500 mg). MS obs. (ESI⁺): 284,1 [M+H]⁺.

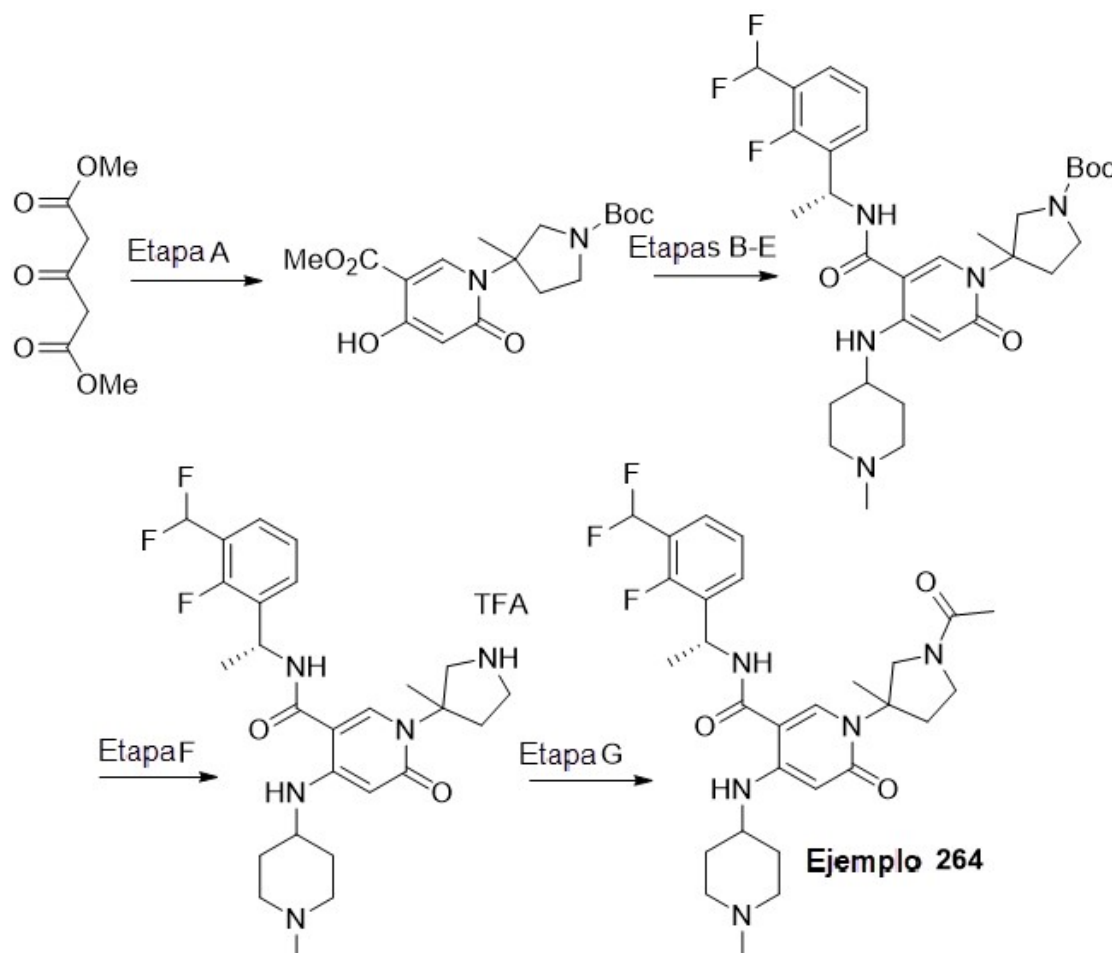
Etapas E: Clorhidrato de 1-(difluorometil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-amina

[0568] A una solución de (1-(difluorometil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)carbamato de bencilo (500 mg, 1,77 mmol) en EA (7 ml) y MeOH (7 ml) se añadió Pd/C (10 %, 430 mg) en un tanque de presión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 30 psi de presión de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en MTBE (5 ml) y se precipitó añadiendo HCl (0,5 ml, 2,0 mmol, 4M en dioxano). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con MTBE (5 ml) para obtener el compuesto del título (236,3 mg, 72 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 150,2 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,55.

Etapas F-L: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0569] Las etapas F-L se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los ejemplos 92-154. MS obs. (ESI⁺): 553,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,83 (1H), 7,58 – 7,47 (2H), 7,28 (1H), 6,99 (1H), 6,12 (1H), 5,64 (1H), 5,35 (1H), 4,02 (2H), 3,22 (2H), 2,70 (2H), 2,57 (1H), 2,48 (2H), 2,46 – 2,38 (3H), 2,36 (2H), 1,70 (2H), 1,54 (3H).

Ejemplo 264: 1-(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 1-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0570] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (220 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (181 mg, 1,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se añadió 3-amino-3-metil-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (253 mg, 1,26 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió metóxido de sodio (136 mg, 2,52 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O (10 ml) y la mezcla se ajustó a PH=3 utilizando ácido cítrico (acuoso). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (eluyendo con 0 %-60 %) para obtener el compuesto del título (320 mg, 72 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 297,3 [(M-tBu+H)⁺].

Etapas B-E: 3-(5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0571] Sintetizado de forma análoga al **ejemplo 49**, etapas B-E. MS obs. (ESI+): 606,7 [M+H]⁺.

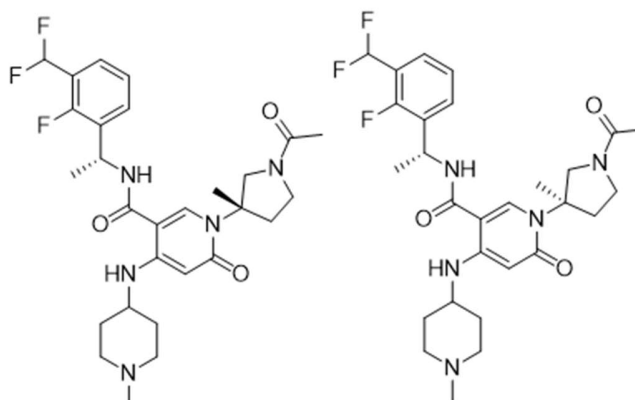
Etapas F: Sal de trifluoroacetato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-metilpirrolidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0572] A una solución de 3-(5-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)carbamoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (128 mg, bruto). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS obs. (ESI+): 506,6 [M+H]⁺.

Etapas G: 1-(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0573] A una solución de sal de trifluoroacetato de N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-1-(3-metilpirrolidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (113 mg, 0,18 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron ácido acético (13 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,55 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (eluyendo con MeOH al 0-50 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/NH₄HCO₃ al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (33 mg, 33 % de rendimiento). MS obs. (ESI+): 548,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,87 – 8,72 (1H), 8,74 (1H), 7,72 – 7,57 (2H), 7,53 (1H), 7,38 – 7,07 (2H), 5,34 – 5,24 (1H), 5,22 (1H), 4,39 – 4,21 (1H), 3,66 – 3,52 (2H), 3,45 – 3,24 (3H), 2,59 (2H), 2,38 (1H), 2,15 (5H), 1,95 (3H), 1,82 (2H), 1,55 – 1,44 (6H), 1,42 – 1,28 (2H).

Ejemplos 265 y 266: 1-((S)-1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 265**) y 1-((R)-1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 266**) (diastereómeros sin asignar)



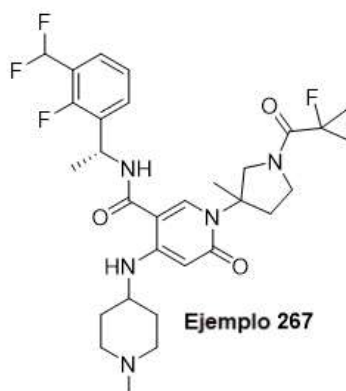
Ejemplos 265 y 266

[0574] El ejemplo 264 se separó en diastereómeros individuales mediante SFC quiral: (columna: Daicel AS(25*250 mm, 10 μ m), fase móvil: CO₂/EtOH [NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=85/15).

[0575] Ejemplo 265: MS obs. (ESI⁺): 548,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 0,9 min

[0576] Ejemplo 266: MS obs. (ESI⁺): 548,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min

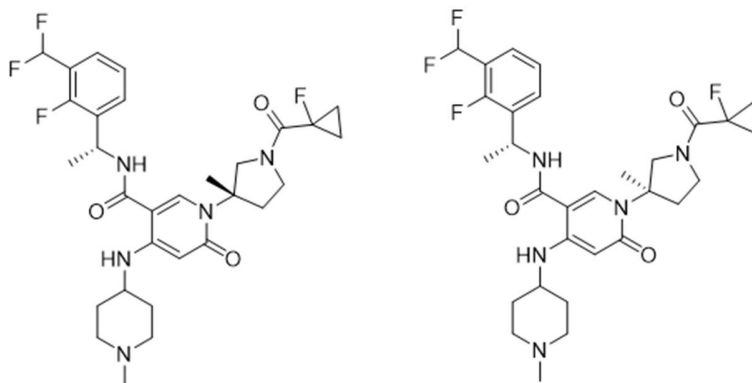
Ejemplo 267: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(1-fluorociclopropano-1-carbonil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0577] El ejemplo 267 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 264. MS obs. (ESI⁺): 592,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, algunos protones oscurecidos por el pico de solvente) δ ppm 8,80 (1H), 7,87 (1H), 7,67 – 7,60 (3H), 7,36 - 7,10 (2H), 5,34 – 5,18 (2H), 4,77 - 4,32 (1H), 3,92 – 3,46 (3H), 3,23 (1H), 2,13 – 2,07 (5H), 1,82 (2H), 1,62 – 1,42 (6H), 1,42 – 1,03 (6H).

Ejemplos 268 y 269: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((S)-1-(1-fluorociclopropano-1-carbonil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 268**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((R)-1-(1-fluorociclopropano-1-carbonil)-3-metilpirrolidin-3-il)-4-((1-

metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 269**)
(diastereómeros sin asignar)



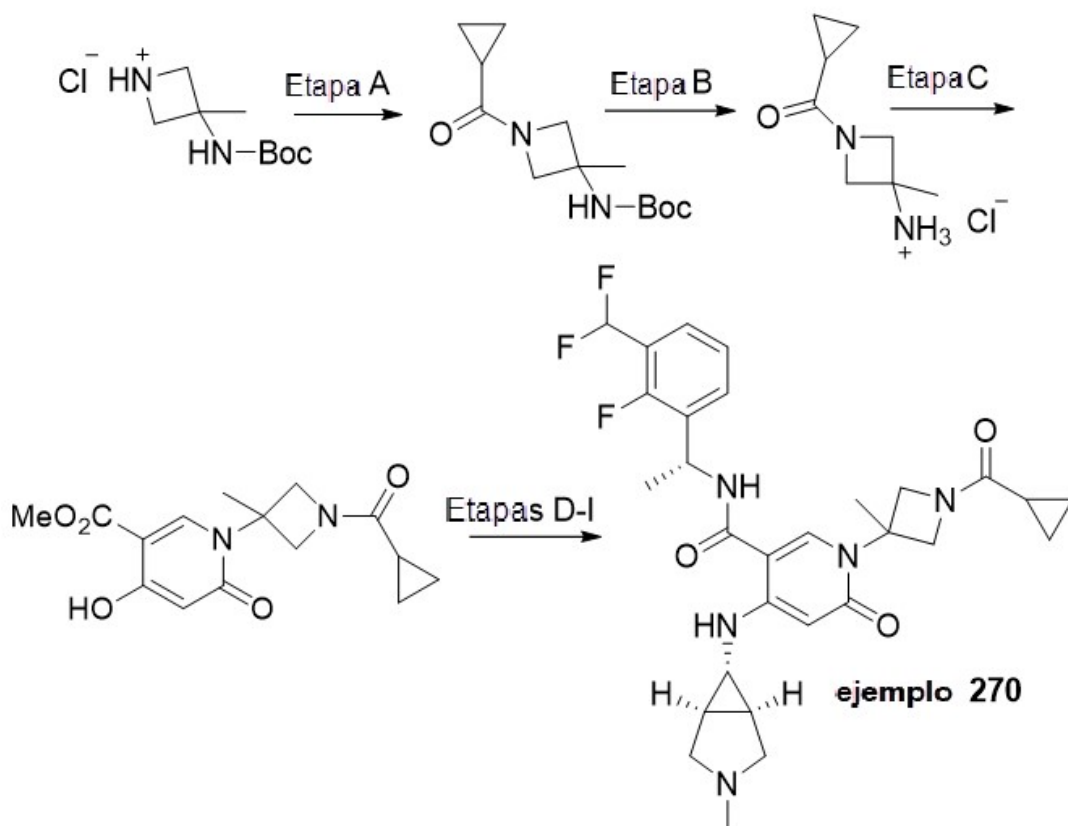
Ejemplos 268 y 269

[0578] El ejemplo 267 se separó mediante SFC quiral (YMC Celulosa-SC (4,6*100 mm, 3 μ m) CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)] = 65/35) para obtener los diastereómeros individuales.

[0579] Ejemplo 268: MS obs. (ESI⁺): 592,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,0 min

[0580] Ejemplo 269: MS obs. (ESI⁺): 592,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 4,3 min

Ejemplo 270: 1-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-metilazetidin-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (1-(ciclopropanocarbonyl)-3-metilazetidin-3-il)carbamato de terc-butilo

[0581] A una solución de cloruro de 3-((terc-butoxicarbonyl)amino)-3-metilazetidin-1-io (267 mg, 1,20 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TEA (485 mg, 4,79 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonylo (125 mg, 1,20 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso (30 ml) a 0 °C, después se extrajo con DCM (30 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM, 0-6 %) para obtener el compuesto del título (288 mg, 94 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,86 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (m, 1H), 1,01 – 0,93 (m, 2H), 0,80 – 0,71 (m, 2H).

Etapa B: Cloruro de 1-(ciclopropanocarbonyl)-3-metilazetidin-3-aminio

[0582] Se disolvió (1-(ciclopropanocarbonyl)-3-metilazetidin-3-il)carbamato de terc-butilo (288 mg, 1,13 mmol) se disolvió en HCl en dioxano (5 ml, 4 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual se evaporó para obtener el compuesto del título bruto (210 mg, 97 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,83 (s, 3H), 4,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,60 – 1,51 (m, 4H), 0,77 – 0,67 (m, 4H).

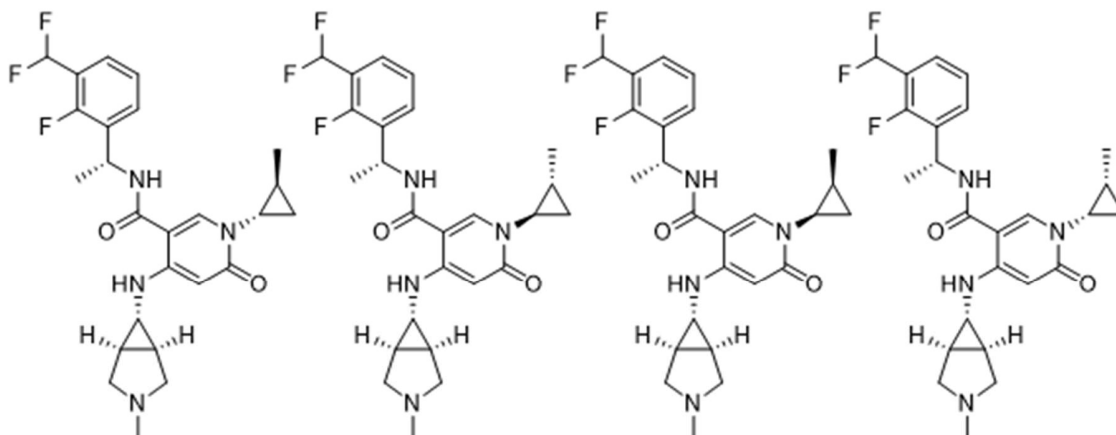
Etapas C: 1-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0583] A una solución de 3-oxopentanedioato de dimetilo (250 mg, 1,44 mmol) en metanol (5 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (257 mg, 2,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, se añadieron cloruro de 1-(ciclopropanocarbonil)-3-metilazetidín-3-aminio (210 mg, 1,10 mmol) y TEA (265 mg, 2,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM, 0-20 %) para obtener el compuesto del título (123 mg, 30 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 307,3 [M+H]⁺.

Etapas D-I: 1-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-metilazetidín-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0584] Las etapas D-I se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los ejemplos 92-154. MS obs. (ESI⁺): 558,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,74 (1H), 7,87 (1H), 7,81 (1H), 7,63 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 5,36 (1H), 5,26 (1H), 4,58 (1H), 4,40 (1H), 4,34 (1H), 3,92 (1H), 3,00 (2H), 2,48 (1H), 2,28 (2H), 2,20 (3H), 1,71 (3H), 1,59 (1H), 1,50 (2H), 1,47 (3H), 0,79 – 0,70 (3H), 0,66 (1H).

Ejemplos 271-274: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1S,2S)-2-metilciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 271**), N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1R,2R)-2-metilciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 272**), N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1S,2R)-2-metilciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 273**), N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-1-((1R,2S)-2-metilciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 274**) (diastereómeros sin asignar)



ejemplos 271, 272, 273, 274

[0585] Los ejemplos 271-274 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 92-154. Los diastereómeros se separaron primero mediante SFC quiral (YMC Celulosa-SC (4,6*100 mm, 3 μ m) CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)] = 75/25) para obtener 2 fracciones mezcladas. La primera fracción eluida se separó mediante SFC quiral: (Regis (R,R)-Whelk-O1 (25*250 mm, 10 μ m) CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)] = 70/30) para obtener 2 isómeros.

[0586] Ejemplo 271: MS obs. (ESI⁺): 475,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)-Whelk-O1 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,7 min

[0587] Ejemplo 272: MS obs. (ESI⁺): 475,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Regis (R,R)-Whelk-O1 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 2,2 min

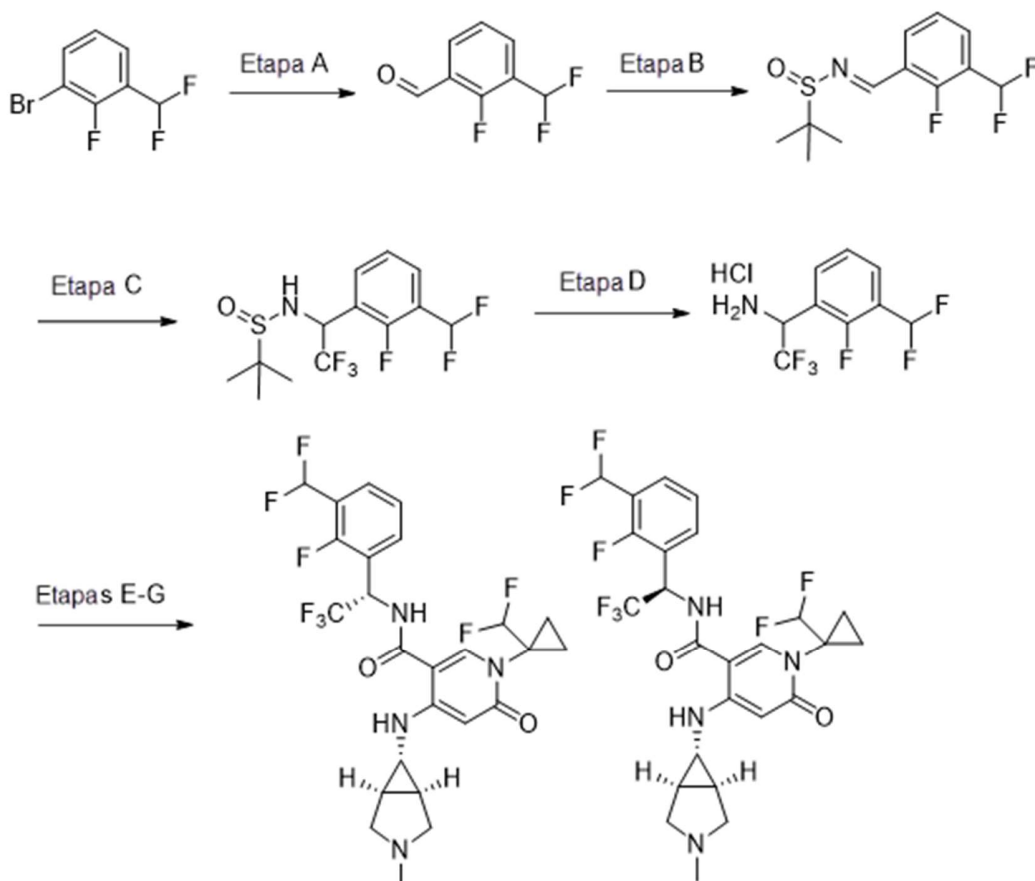
[0588] La segunda fracción eluyente de la purificación inicial se separó mediante SFC quiral (Daicel OZ-3 (25*250 mm, 10 μ m) CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)] = 75/25) para obtener 2 isómeros.

[0589] Ejemplo 273: MS obs. (ESI⁺): 475,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min

[0590] Ejemplo 274: MS obs. (ESI⁺): 475,3 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min

Ejemplos 275 y 276: N-((S)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 275**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-

il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 276**) (estereoisómeros sin asignar)



ejemplos 275 y 276

Etapa A: 3-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído

[0591] Se disolvió 1-bromo-3-(difluorometil)-2-fluorobenceno (2,0 g, 8,89 mmol) en THF anhidro (20 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió n-butilitio (2,5 M, 3,73 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió DMF (1,7 g, 23,73 mmol) a la solución. La reacción se agitó a -78°C durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con éter dietílico (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (EtOAc al 0-5 % en PE) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 77 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,26 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 54,0$ Hz, 1H).

Etapa B: N-(3-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

[0592] A una solución de 3-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído (1,2 g, 6,89 mmol) en THF (20 ml) se añadió 2-metilpropano-2-sulfonamida (1,0 g, 8,27 mmol) seguida de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,2 g, 13,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (EA al 0-10 % en PE) para obtener el compuesto del título (800 mg, 41 % de rendimiento). MS obs. (ESI+): 278,3 [M+H]⁺.

Etapas C: N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0593] A una solución de N-(3-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (800 mg, 2,88 mmol) y fluoruro de tetrametilamonio (1,1 g, 11,54 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió una solución de TMSF₃ (6,5 g, 12,12 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a -35 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (584 mg, 58 % de rendimiento). MS obs. (ESI+): 348,1 [M+H]⁺.

Etapas D: Clorhidrato de 1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina

[0594] Se agitó una mezcla de N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (584 mg, 1,68 mmol) en HCl (5 ml, 4M en 1,4-dioxano) durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. Al residuo se añadieron 20 ml de éter y la mezcla se agitó durante 10 min y se filtró para obtener el compuesto del título (470 mg, bruto). MS obs. (ESI+): 244,0 [M+H]⁺.

Etapas E-G: N-((S)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (estereoisómeros sin asignar)

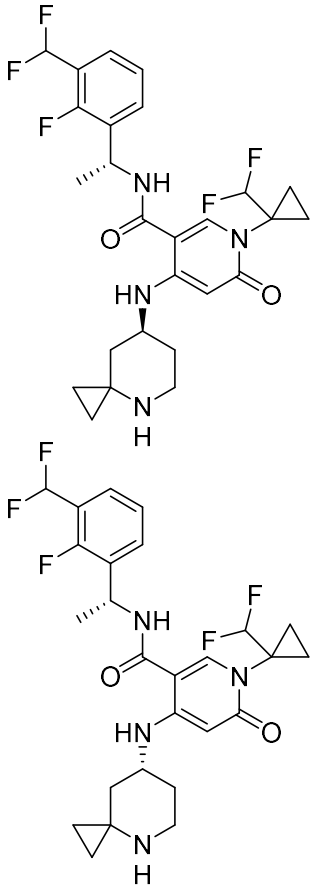
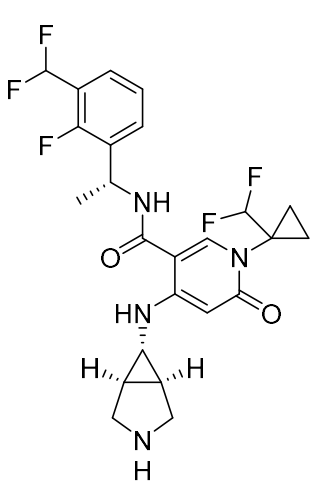
[0595] Las etapas E -G se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 92-154, etapas E-G. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (columna: Daicel AS (25*250 mm, 10 um)); Fase móvil: CO₂/EtOH [NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=90/10).

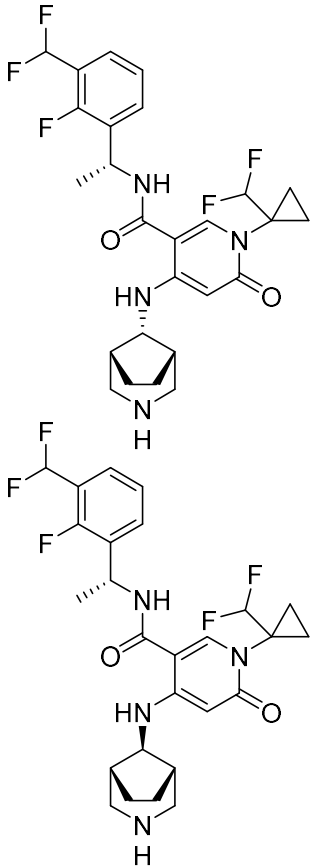
[0596] Ejemplo 275: Primer isómero eluyente. MS obs. (ESI+): 565,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (1H), 8,04 (1H), 7,94 (1H), 7,75 (1H), 7,64 (1H), 7,53 (1H), 7,28 (1H), 6,39 – 6,07 (2H), 5,39 (1H), 3,01 (2H), 2,51 (1H), 2,28 (2H), 2,20 (3H), 1,55 (2H), 1,41 – 1,22 (4H).

[0597] Ejemplo 276: Segundo isómero eluyente. MS obs. (ESI+): 565,4 [M+H]⁺.

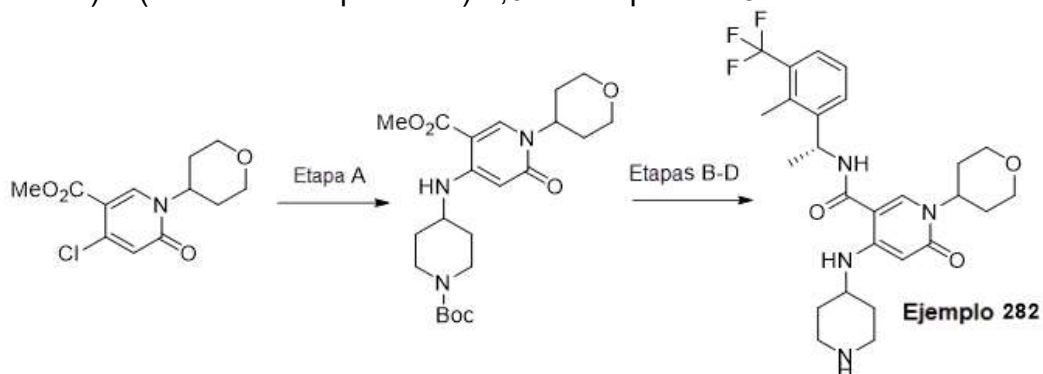
[0598] Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 92-154, etapas A-F

Número de ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Caracterización

277 y 278		4-(((S)-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 4-(((R)-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	<u>Ejemplo 277:</u> MS obs. (ESI+): 525,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: YMC Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min <u>Ejemplo 278:</u> MS obs. (ESI+): 525,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: YMC Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,7 min
279		4-(((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida	MS obs. (ESI+): 497,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,81 (1H), 8,05 (1H), 7,95 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,37 (1H), 5,27 (1H), 2,96 (2H), 2,65 (2H), 2,18 (1H), 1,47 (5H), 1,39 – 1,22 (4H).

280 y 281		4-(((1R,5S,8r)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida y 4-(((1R,5S,8s)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (diastereómeros sin asignar)	Ejemplo 280: MS obs. (ESI+): 525,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (1H), 8,73 (1H), 8,10 (1H), 7,64 (1H), 7,54 (1H), 7,40 – 7,08 (2H), 6,25 (1H), 5,35 (1H), 5,21 (1H), 3,43 (1H), 2,73 (2H), 2,51 (1H), 2,38 – 2,27 (2H), 1,97 (2H), 1,77 – 1,63 (4H), 1,50 (3H), 1,35 (4H). Ejemplo 281: MS obs. (ESI+): 525,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,80 (1H), 8,04 (1H), 7,94 (1H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,38 – 7,08 (2H), 6,24 (1H), 5,30 (1H), 5,23 (1H), 3,29 (1H), 2,68 (2H), 2,58 (2H), 2,51 (1H), 2,04 – 1,95 (2H), 1,60 – 1,44 (7H), 1,34 (4H).
-------------------------	--	---	--

Ejemplo 282: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



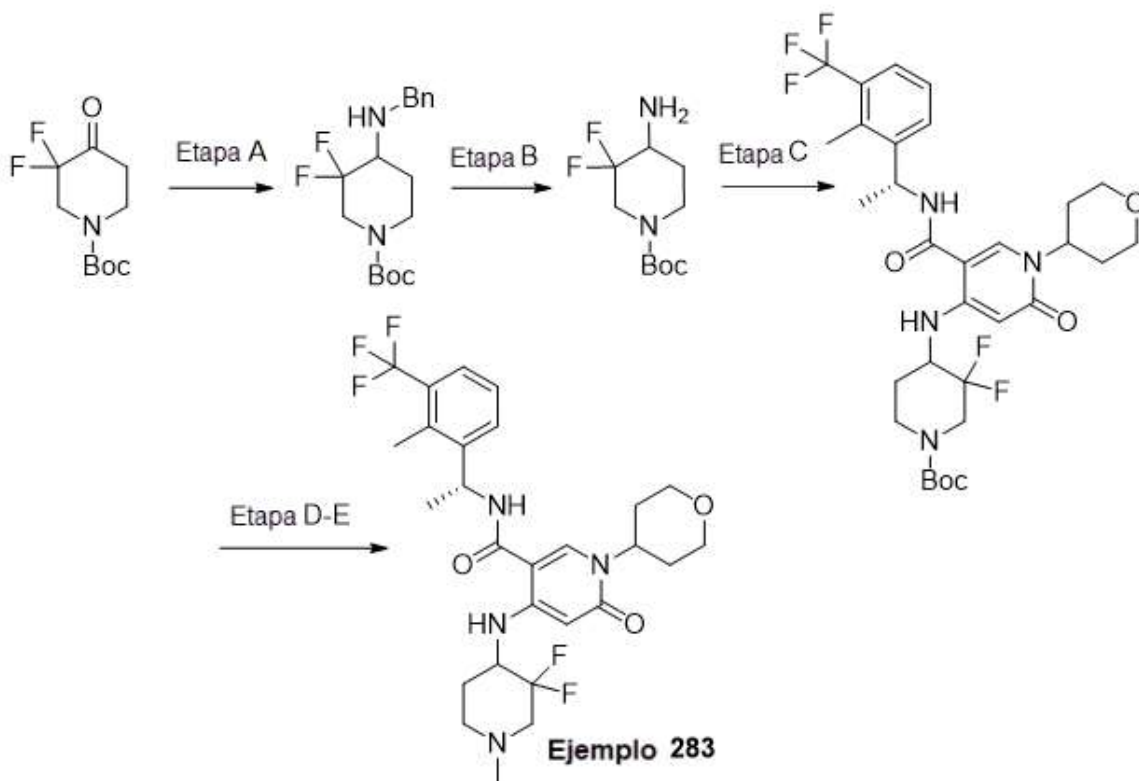
Etapa A: 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

[0599] Una mezcla de 4-cloro-6-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-piridin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 2,21 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (531 mg, 2,65 mmol), XantPhos Pd G3 (209 mg, 0,22 mmol) y Cs_2CO_3 (2,33 g, 6,63 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 5 % en DCM) para obtener el compuesto del título (349 mg, 35 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 436,3 [M+H]⁺.

Etapas B-D: (R)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0600] Las etapas B-D se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 43, etapas B-D. MS obs. (ESI⁺): 507,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (1H), 8,12 (2H), 7,72 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,32 (1H), 5,27 (1H), 4,86 (1H), 4,02 (2H), 3,47 (2H), 3,26 (1H), 2,83 (2H), 2,54 (1H), 2,46 (3H), 2,14 – 1,93 (3H), 1,78 (2H), 1,66 (2H), 1,45 (3H), 1,18 (2H).

Ejemplo 283: 4-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: 4-(bencilamino)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0601] Se disolvieron 3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 3,40 mmol) y bencilamina (729 mg, 6,80 mmol) en DCM (30 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,60 g, 17,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía rápida (eluyendo con EA al 10 % a 30 % en PE) para obtener el compuesto del título (700 mg, 63 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 327,4 [M+H]⁺.

Etapas B: 4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0602] Se disolvieron 4-(bencilamino)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2,14 mmol) y Pd/C al 10 % (260 mg) en MeOH (20 ml). La mezcla se purgó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto diana (500 mg, 98 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 181,1, [M-*t*-Bu]⁺.

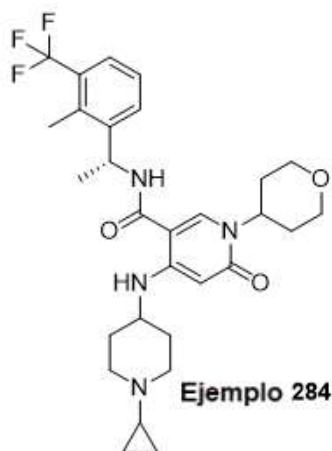
Etapas C: 3,3-difluoro-4-((5-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0603] Se suspendieron (*R*)-4-cloro-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (100 mg, 0,22 mmol), 4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,34 mmol), XantPhos-Pd-G3 (64 mg, 0,07 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. La solución se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/30) para obtener el compuesto del título (30 mg, 20 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 643,8 [M+H]⁺.

Etapas D-E: 4-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

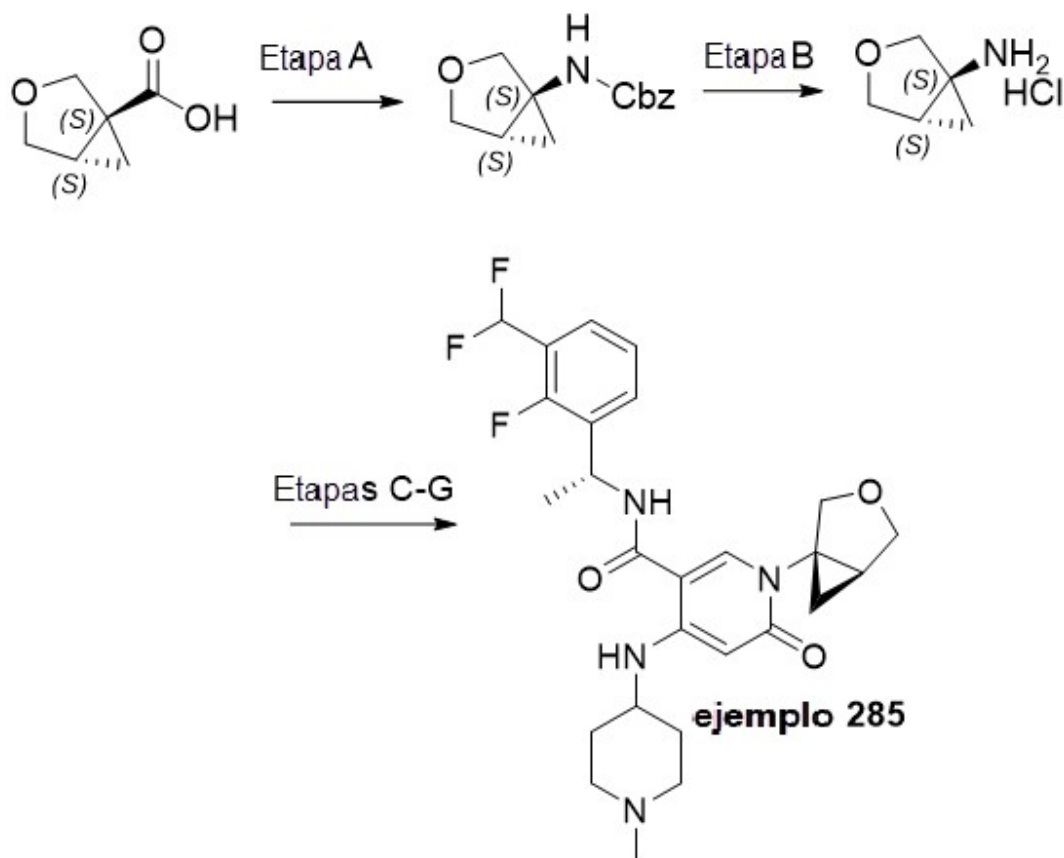
[0604] Las etapas D-E se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 21, etapas B-C. MS obs. (ESI⁺): 557,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,79 (1H), 8,43 (1H), 8,15 (1H), 7,72 (1H), 7,59 (1H), 7,43 (1H), 5,54 (1H), 5,33 (1H), 4,86 (1H), 4,03 (2H), 3,93 (1H), 3,47 (2H), 2,99 (1H), 2,67 (1H), 2,46 (3H), 2,22 (3H), 2,10 – 1,87 (4H), 1,68 (2H), 1,46 (5H).

Ejemplo 284: (*R*)-4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0605] El ejemplo 284 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 42. MS obs. (ESI⁺): 547,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (1H), 8,12 (2H), 7,71 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,32 (1H), 5,26 (1H), 4,93 – 4,77 (1H), 4,02 (2H), 3,47 (2H), 3,23 (1H), 2,74 (2H), 2,46 (3H), 2,33 (2H), 2,11 – 1,97 (2H), 1,81 (2H), 1,65 (2H), 1,55 (1H), 1,45 (3H), 1,34 – 1,18 (2H), 0,39 (2H), 0,30 – 0,20 (2H).

Ejemplo 285: 1-((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapas A: ((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de bencilo

[0606] A una solución de ácido (1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (2,6 g, 20,29 mmol) en CCl₄ (30 ml) se añadió NEt₃ (4,11 g, 40,59 mmol). La solución se calentó a reflujo y se añadió DPPA (7,40 g, 30,44 mmol) gota a gota. La solución se calentó a reflujo durante 2 h. Tras detener el calentamiento, se añadió BnOH (4,55 g, 101,46 mmol) en una porción. La mezcla se dejó en agitación durante 10 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida de fase inversa con las siguientes condiciones: C18, 120 g, 20~45 µm, 100Å, fase móvil, CH₃CN:H₂O (TFA al 0,05 %) = 20 % incrementado a 70 % en 40 min para obtener el compuesto del título (2,4 g, 50 % de rendimiento). LCMS (ES, m/z): 234,10 [M+H]⁺.

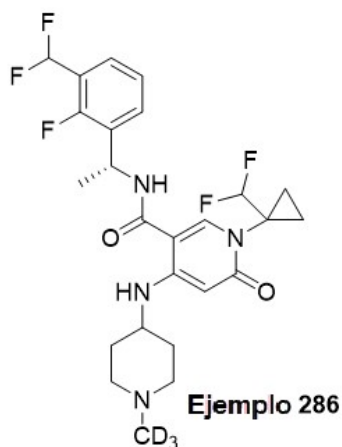
Etapas B: Clorhidrato de (1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina

[0607] A una solución de ((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de bencilo (2,6 g, 11,15 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (50 ml) y MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (676 mg, 10 % p/p). Se evacuó el matraz y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de un enjuague con hidrógeno. La mezcla se agitó 3 h a 30 °C bajo atmósfera de H₂ (10 atm). Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl (20 ml, 4M en dioxano) y se concentró de nuevo para obtener el compuesto del título (1,40 g, 91 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H), 0,72-0,65 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 100,15 [M+H]⁺.

Etapas C-G: 1-((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

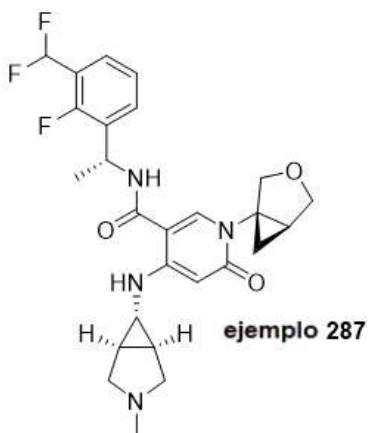
[0608] Las etapas C-G se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 49, etapas A-E, comenzando con clorhidrato de (1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina. MS obs. (ESI⁺): 505,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,72 (1H), 8,10 (1H), 7,90 (1H), 7,63 (1H), 7,53 (1H), 7,37 – 7,08 (2H), 5,29 (1H), 5,20 (1H), 4,03 (1H), 3,87 (1H), 3,74 (2H), 3,23 (1H), 2,57 (2H), 2,12 - 2,00 (6H), 1,82 (2H), 1,48 (3H), 1,40 – 1,25 (3H), 1,03 (1H).

Ejemplo 286: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-(metil-*d*3)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



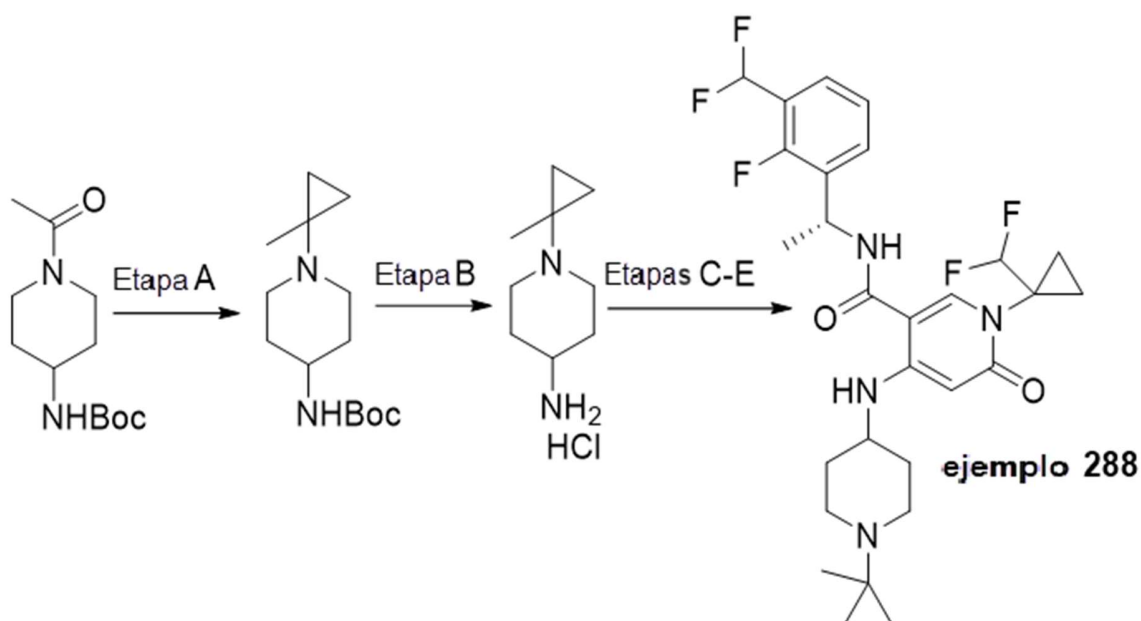
[0609] A una solución de clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-6-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadió K_2CO_3 (78 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió 4-metilbencenosulfonato de trideuterometilo (39 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH del 0 al 50 % en DCM) seguida de HPLC preparativa (ACN/agua/ NH_4HCO_3 al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (12,6 mg, 13 % de rendimiento) como sólido blanco. MS obs. (ESI+): 516,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (1H), 8,04 (1H), 8,02 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,23 (1H), 5,28 (1H), 5,22 (1H), 3,23 (1H), 2,57 (2H), 2,07 (2H), 1,82 (2H), 1,48 (3H), 1,42 – 1,23 (6H).

Ejemplo 287: 1-(((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0610] El ejemplo 287 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 92-154. MS obs. (ESI⁺): 503,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (1H), 8,11 (1H), 7,85 (1H), 7,61 (1H), 7,52 (1H), 7,34 (1H), 7,21 (1H), 5,34 (1H), 5,31 – 5,20 (1H), 4,03 (1H), 3,87 (1H), 3,75 (2H), 3,00 (2H), 2,47 (1H), 2,27 (2H), 2,20 (3H), 2,12 – 2,04 (1H), 1,49 (2H), 1,47 (3H), 1,35 (1H), 1,04 (1H).

Ejemplo 288: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-(1-metilciclopropil)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (1-(1-metilciclopropil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

[0611] A una solución de N-(1-acetil-4-piperidil)carbamato de terc-butilo (900 mg, 3,71 mmol) en THF (38 ml) se añadió Ti(iOPr)₄ (5,28 g, 18,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 37,1 ml) y la mezcla se agitó durante otras 16 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (sat.) y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 0-5 % en DCM) para obtener el compuesto del título (200 mg, 21 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, mezcla rotamérica en DMSO-*d*₆) δ 6,91-6,70 (1H), 3,24 – 3,06 (1H), 2,69 (2H), 2,39 – 2,21 (2H), 1,71 – 1,59 (2H), 1,43 – 1,31 (7H), 1,30 – 1,17 (4H), 0,98 (3H), 0,42 – 0,35 (2H), 0,31 – 0,23 (2H).

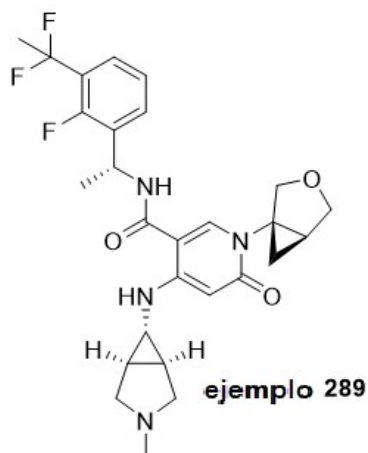
Etapa B: Clorhidrato de 1-(1-metilciclopropil)piperidin-4-amina

[0612] A una solución de (1-(1-metilciclopropil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl/1,4-dioxano (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (210 mg, bruto). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapas C-E: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-((1-(1-metilciclopropil)piperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

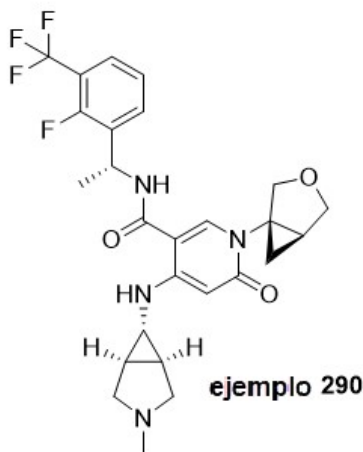
[0613] Las etapas C-E se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 49, etapas C-E. MS obs. (ESI+): 553,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (1H), 8,02 (2H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,29 (1H), 5,21 (1H), 3,22 (1H), 2,70 – 2,58 (2H), 2,45 (2H), 1,80 (2H), 1,48 (3H), 1,37 – 1,17 (6H), 0,96 (3H), 0,44 – 0,37 (2H), 0,31 – 0,24 (2H).

Ejemplo 289: 1-((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



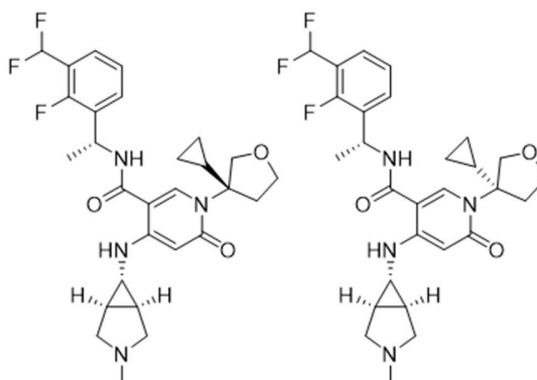
[0614] El ejemplo 289 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 92-154. MS obs. (ESI+): 517,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (1H), 8,14 (1H), 7,93 (1H), 7,58 (1H), 7,46 (1H), 7,30 (1H), 5,37 (1H), 5,27 (1H), 4,03 (1H), 3,88 (1H), 3,75 (2H), 2,97 (2H), 2,10 (1H), 2,02 (3H), 1,79 (2H), 1,47 (3H), 1,35 (1H), 1,05 (1H).

Ejemplo 290: 1-((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)-N-((R)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0615] El ejemplo 290 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos 92-154. MS obs. (ESI⁺): 521,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (1H), 7,76 (1H), 7,60 (1H), 7,53 – 7,41 (2H), 7,22 (1H), 5,57 (1H), 5,37 – 5,29 (1H), 4,15 (1H), 3,93 (1H), 3,83 (2H), 3,77 – 3,66 (2H), 3,14 (2H), 2,84 (1H), 2,75 (3H), 2,06 (1H), 1,89 (2H), 1,59 (3H), 1,23 (2H).

Ejemplos 291 y 292: 1-((R)-3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 291**) y 1-((S)-3-ciclopropiltetrahidrofuran-3-il)-N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 292**) (diastereómeros sin asignar)



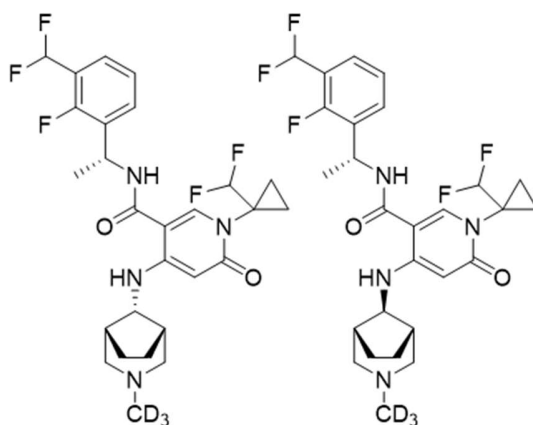
ejemplos 291 y 292

[0616] El ejemplo 247 se separó en diastereómeros individuales mediante SFC quiral (Daicel OZ (25*250 mm, 10 μm), CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)]=70/30) para obtener los compuestos del título.

[0617] Ejemplo 291: MS obs. (ESI⁺): 531,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min

[0618] Ejemplo 292: MS obs. (ESI⁺): 531,2 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK OZ-3 4,6*100 mm 3 μm, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,6 min

Ejemplos 293 y 294: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,8r)-3-(metil-d₃)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 293**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((1R,5S,8s)-3-(metil-d₃)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 294**) (diastereómeros sin asignar)



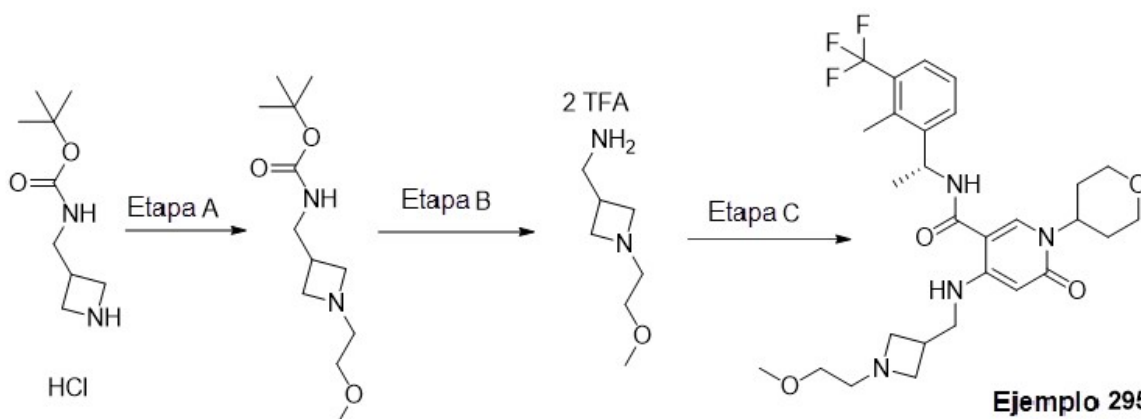
Ejemplo 293 y 294

[0619] Los ejemplos 293 y 294 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 286. Los diastereómeros individuales se separaron mediante SFC quiral (columna: YMC Celulosa-SC (20*250 mm, 5 μ m), fase móvil: CO₂/MeOH[NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)]=75/25)

[0620] Ejemplo 293: Primer isómero eluyente. MS obs. (ESI⁺): 542,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (1H), 8,05 (1H), 7,99 (1H), 7,60 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,33 – 5,26 (1H), 5,21 (1H), 3,20 (1H), 2,66 – 2,55 (2H), 2,13 – 2,05 (4H), 1,68 – 1,56 (2H), 1,52 (2H), 1,48 (3H), 1,38 – 1,23 (4H).

[0621] Ejemplo 294: Segundo isómero eluyente. MS obs. (ESI⁺): 542,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (1H), 8,46 (1H), 8,03 (1H), 7,63 (1H), 7,53 (1H), 7,36 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,34 (1H), 5,24 (1H), 3,35 (1H), 2,42 – 2,30 (2H), 2,12 – 2,05 (4H), 1,73 – 1,62 (4H), 1,50 (3H), 1,39 – 1,20 (4H).

Ejemplo 295: (R)-4-(((1-(2-metoxietil)azetidín-3-il)metil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: ((1-(2-metoxietil)azetidín-3-il)metil)carbamato de terc-butilo

[0622] Una solución de N-(azetidín-1-ilo-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo;cloruro (2,0 g, 8,98 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (1,5 g, 10,78 mmol) y

DIPEA (2,9 g, 22,45 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EA (70 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida (MeOH al 0-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título (523 mg, 23 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,98 – 6,84 (m, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,12 – 2,98 (m, 4H), 2,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

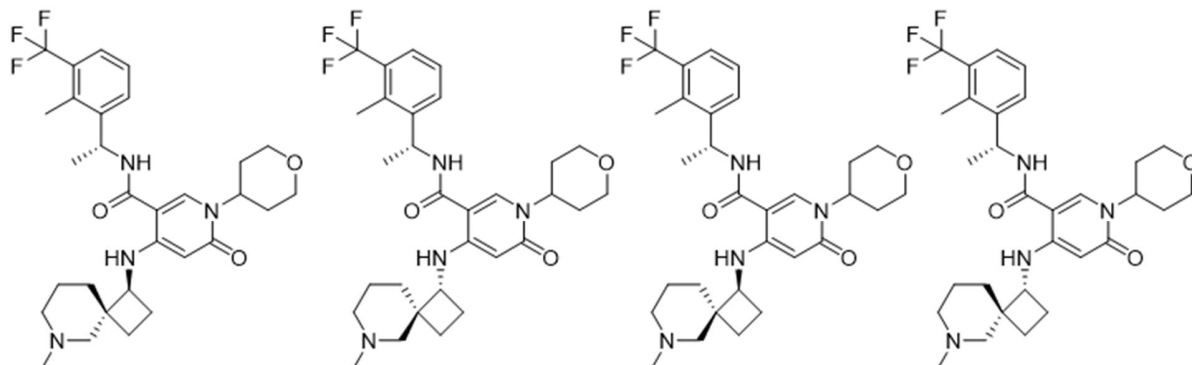
Etapas B: Sal de trifluoroacetato de (1-(2-metoxietil)azetidín-3-il)metanamina

[0623] A una solución de ((1-(2-metoxietil)azetidín-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (485 mg, 1,99 mmol) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (995 mg, bruto, 2 eq, sal de TFA). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 – 10,20 (brs, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 3H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,82 (m, 2H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,12 – 2,90 (m, 2H).

Etapas C: (R)-4-(((1-(2-metoxietil)azetidín-3-il)metil)amino)-N-(1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0624] A una solución de 4-cloro-N-[(1R)-1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil]-6-oxo-1-tetrahidropirán-4-il-piridin-3-carboxamida (150 mg, 0,34 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió sal de trifluoroacetato de (1-(2-metoxietil)azetidín-3-il)metanamina (252 mg, bruto) seguida de K₂CO₃ (468 mg, 3,39 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y después se extrajo con EA (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 0-25 % en DCM) para obtener el compuesto del título (54,47 mg, 29 % de rendimiento). MS obs. (ESI⁺): 551,7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 – 8,72 (1H), 8,13 (1H), 8,09 (1H), 7,70 (1H), 7,58 (1H), 7,42 (1H), 5,37 – 5,27 (1H), 5,25 (1H), 4,92 – 4,79 (1H), 4,02 (2H), 3,47 (2H), 3,36 (2H), 3,26 (2H), 3,21 – 3,15 (5H), 3,01 – 2,89 (2H), 2,70 – 2,54 (3H), 2,46 (3H), 2,11 – 1,97 (2H), 1,65 (2H), 1,45 (3H).

Ejemplos 296-299: N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1S,4R)-6-metil-6-azaspiro[3.5]nonan-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (**Ejemplo 296**), N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,4S)-6-metil-6-azaspiro[3.5]nonan-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (**Ejemplo 297**), N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1S,4S)-6-metil-6-azaspiro[3.5]nonan-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (**Ejemplo 298**) y N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-(((1R,4R)-6-metil-6-azaspiro[3.5]nonan-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (**Ejemplo 299**) (diastereómeros sin asignar)



Ejemplos 296, 297, 298, 299

[0625] Se sintetizó una mezcla diastereomérica de N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-((6-metil-6-azaspiro[3.5]nonan-1-il)amino)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 21. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0~20 % en DCM) para obtener dos fracciones. La primera fracción eluida se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/agua/ NH_4HCO_3 al 0,1 %) y, a continuación, SFC quiral (columna: Regis (R,R)Whelk-O1, codisolvente: $\text{CO}_2/\text{MeOH}[\text{NH}_3$ al 0,2 % (7M en MeOH)] = 65/35) para obtener los ejemplos 296 y 297.

[0626] Ejemplo 296: Primer isómero eluyente de la separación quiral. MS obs. (ESI+): 561,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, algunos protones oscurecidos por el pico de solvente) δ : 8,73 (1H), 8,70 (1H), 7,96 (1H), 7,69 (1H), 7,56 (1H), 7,42 (1H), 5,28 (1H), 5,01 (s, 1H), 4,84 (1H), 4,01 (2H), 3,50 – 3,44 (3H), 2,27 (1H), 2,06 – 1,97 (4H), 1,89 (3H), 1,64 (2H), 1,61 – 1,48 (3H), 1,49 – 1,42 (6H), 1,35 – 1,23 (1H).

[0627] Ejemplo 297: Segundo isómero eluyente de la separación quiral. MS obs. (ESI+): 561,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, algunos protones oscurecidos por el pico de solvente) δ : 8,67 (1H), 8,63 (1H), 7,91 (1H), 7,70 (1H), 7,57 (1H), 7,42 (1H), 5,29 (1H), 5,02 (1H), 4,83 (1H), 4,01 (2H), 3,46 (3H), 2,29 (1H), 2,05 (2H), 1,98 (5H), 1,70 – 1,59 (3H), 1,57 – 1,50 (2H), 1,45 – 1,40 (4H), 1,37 – 1,22 (3H).

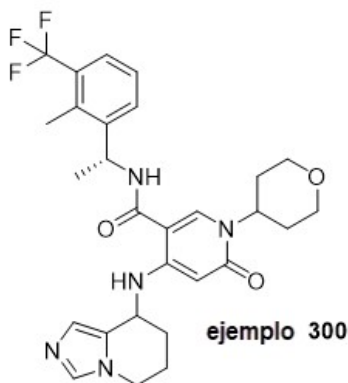
[0628] La segunda fracción eluida de la cromatografía en gel de sílice se purificó mediante SFC quiral (columna: Regis (R,R)Whelk-O1, codisolvente: $\text{CO}_2/\text{MeOH}[\text{NH}_3$ al 0,2 % (7M en MeOH)] = 65/35) para obtener los ejemplos 298 y 299.

[0629] Ejemplo 298: Primer isómero eluyente de la separación quiral. MS obs. (ESI+): 561,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, algunos protones oscurecidos por el pico de solvente) δ : 8,75 (1H), 8,38 (1H), 8,11 (1H), 7,71 (1H), 7,59 (1H), 7,43 (1H), 5,34 (1H), 5,21 (1H), 4,86 (1H), 4,02 (2H), 3,56 (1H), 3,47 (2H), 2,29 – 2,18 (1H), 2,10 (3H), 2,07 – 1,96 (3H), 1,78 (1H), 1,71 – 1,45 (10H), 1,11 (1H).

[0630] Ejemplo 299: Segundo isómero eluyente de la separación quiral. MS obs. (ESI+): 561,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, algunos protones oscurecidos por el pico de solvente) δ : 8,73 (1H), 8,24 (1H), 8,07 (1H), 7,72 (1H), 7,59 (1H), 7,44 (1H), 5,34 (1H), 5,20 (1H), 4,90 – 4,78 (1H), 4,08 – 3,95 (2H), 3,55

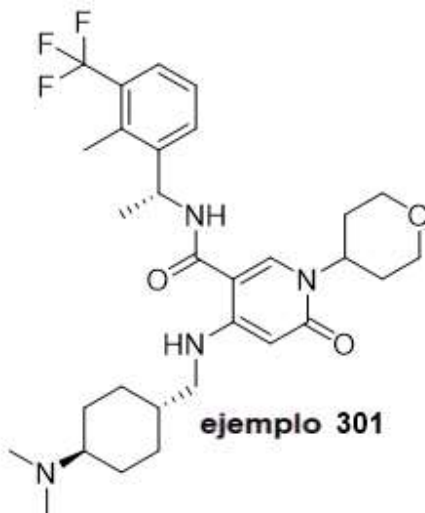
(1H), 3,47 (2H), 2,30 – 2,21 (1H), 2,08 (3H), 2,05 – 1,95 (3H), 1,78– 1,41 (12H), 1,05 (1H).

Ejemplo 300: N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0631] El ejemplo 300 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 2. MS obs. (ESI⁺): 544,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla diastereomérica) δ 8,83 – 8,73 (1H), 8,36 (1H), 8,14 (1H), 7,73 – 7,66 (1H), 7,60 – 7,52 (2H), 7,47 – 7,36 (1H), 6,69 (1H), 5,51 (1H), 5,34 – 5,21 (1H), 4,96 – 4,81 (1H), 4,77 – 4,66 (1H), 4,08 – 3,86 (4H), 3,49 (2H), 2,42 (3H), 2,16 – 1,99 (3H), 1,97 – 1,83 (2H), 1,68 (2H), 1,64 – 1,51 (1H), 1,44 (3H).

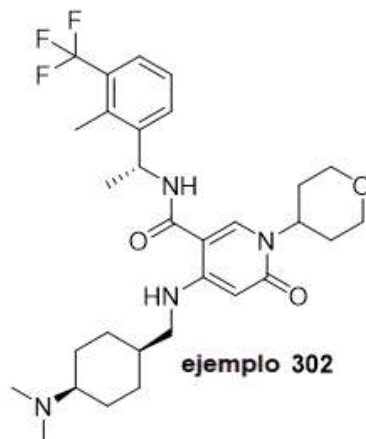
Ejemplo 301: 4-(((1r,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)metil)amino)-N-((R)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0632] El ejemplo 301 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 21 comenzando con ((1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo. MS obs. (ESI⁺): 563,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (1H), 8,10 (2H), 7,70 (1H), 7,58 (1H), 7,43 (1H), 5,37 – 5,28 (1H), 5,20 (1H), 4,85 (1H), 4,07 – 3,97 (2H), 3,51 – 3,47 (2H), 2,85 (2H),

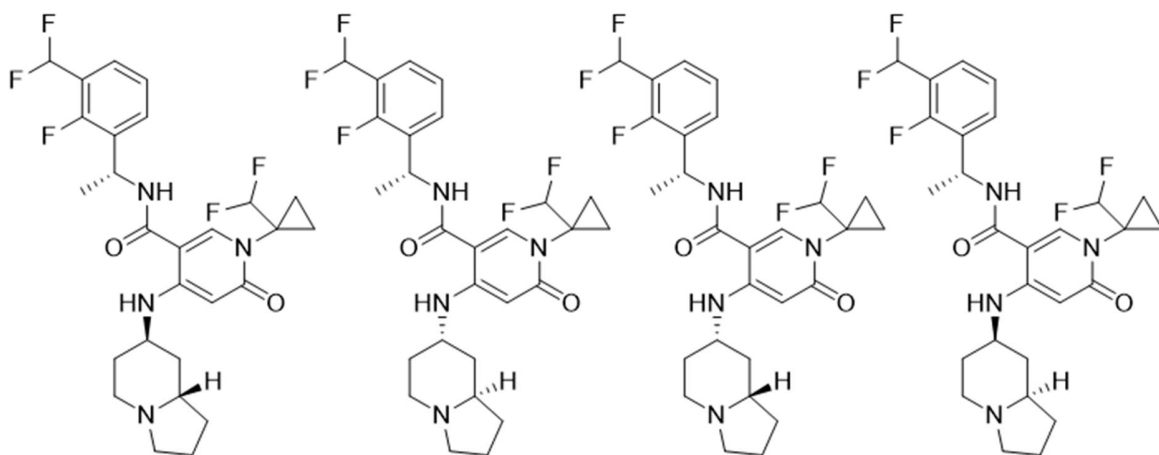
2,46 (3H), 2,20 (7H), 2,11 – 1,96 (2H), 1,84 – 1,69 (4H), 1,69 – 1,61 (2H), 1,45 (4H), 1,23 – 1,08 (2H), 0,98 – 0,84 (2H).

Ejemplo 302: 4-(((1*S*,4*S*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)metil)amino)-*N*-((*R*)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[0633] El ejemplo 302 se sintetizó de acuerdo con procedimientos análogos descritos en el ejemplo 21 comenzando con ((1*S*,4*S*)-4-(aminometil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo. MS obs. (ESI⁺): 563,6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,74 (1H), 8,09 (2H), 7,71 (1H), 7,59 (1H), 7,45 (1H), 5,36 – 5,29 (1H), 5,21 (1H), 4,86 (1H), 4,02 (2H), 3,50 (2H), 2,92 (2H), 2,46 (3H), 2,13 (6H), 2,08 – 2,02 (3H), 1,67 (5H), 1,46 (3H), 1,38 (6H).

Ejemplos 303-306: *N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((7*R*,8*aS*)-octahidroindolizin-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 303**), *N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((7*S*,8*aR*)-octahidroindolizin-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 304**), *N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((7*S*,8*aS*)-octahidroindolizin-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 305**) y *N*-((*R*)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((7*R*,8*aR*)-octahidroindolizin-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 306**) (diastereómeros sin asignar)



Ejemplos 303, 304, 305, 306

[0634] Los ejemplos 303-306 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 49. La mezcla obtenida de 4 diastereómeros se separó como sigue: La purificación inicial mediante SFC quiral Daicel AS (25*250 mm, 10 μ m), CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)] = 85/15) proporcionó 2 fracciones. La primera fracción eluyente se separó después mediante SFC quiral (YMC Celulosa-SC (20*250 mm, 5 μ m), CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)] = 80/20) para obtener los ejemplos 303 y 304.

[0635] Ejemplo 303: Primera fracción eluyente en la segunda purificación quiral. MS obs. (ESI⁺): 539,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,81 (1H), 8,05 (1H), 8,00 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,29 (1H), 5,25 (1H), 3,24 (1H), 2,98 (1H), 2,90 (1H), 2,09 – 1,94 (3H), 1,94 – 1,83 (2H), 1,75 (1H), 1,70 – 1,55 (2H), 1,48 (3H), 1,39 – 1,18 (6H), 0,95 (1H).

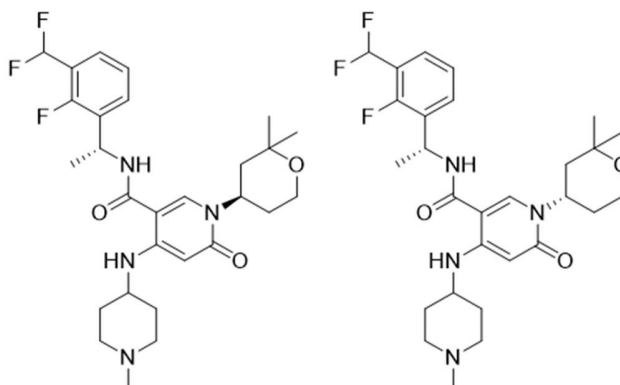
[0636] Ejemplo 304: Segunda fracción eluyente en la segunda purificación quiral. MS obs. (ESI⁺): 539,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,81 (1H), 8,05 (1H), 8,00 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,29 (1H), 5,25 (1H), 3,24 (1H), 2,96 (1H), 2,89 (1H), 2,10 – 1,82 (5H), 1,77 (1H), 1,71 – 1,54 (2H), 1,48 (3H), 1,38 – 1,20 (6H), 0,97 (1H).

[0637] A continuación, la segunda fracción eluyente de la purificación mediante SFC quiral inicial se separó mediante SFC quiral (YMC Celulosa-SC (20*250 mm, 5 μ m), CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)] = 80/20) para obtener los ejemplos 305 y 306.

[0638] Ejemplo 305: Primera fracción eluyente en la segunda purificación quiral. MS obs. (ESI⁺): 539,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,80 (1H), 8,25 (1H), 8,02 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,31 (1H), 5,19 (1H), 3,68 (1H), 2,93 – 2,85 (1H), 2,85 – 2,78 (1H), 1,98 – 1,87 (2H), 1,85 – 1,77 (1H), 1,77 – 1,52 (6H), 1,49 (3H), 1,38 – 1,13 (6H).

[0639] Ejemplo 306: Segunda fracción eluyente en la segunda purificación quiral. MS obs. (ESI⁺): 539,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,81 (1H), 8,28 (1H), 8,04 (1H), 7,61 (1H), 7,53 (1H), 7,35 (1H), 7,21 (1H), 6,24 (1H), 5,32 (1H), 5,19 (1H), 3,69 (1H), 3,01 – 2,70 (2H), 2,03 – 1,52 (9H), 1,49 (3H), 1,41 – 1,11 (6H).

Ejemplos 307 y 308: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 307**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 308**) (diastereómeros sin asignar)



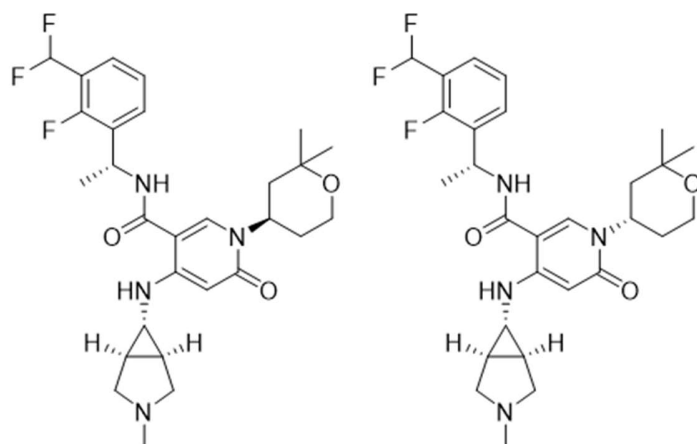
Ejemplo 307 y 308

[0640] Los ejemplos 307 y 308 se sintetizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 49. La mezcla diastereomérica se separó mediante SFC quiral (Daicel AS (25*250 mm, 10 μ m), CO₂/EtOH[NH₃ al 0,5 % (7M en MeOH)]=85/15).

[0641] Ejemplo 307: MS obs. (ESI⁺): 535,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,4 min

[0642] Ejemplo 308: MS obs. (ESI⁺): 535,5 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 μ m, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: EtOH (NH₃ 7M al 1 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 3,4 min

Ejemplo 309 y 310: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 309**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 310**) (diastereómeros sin asignar)



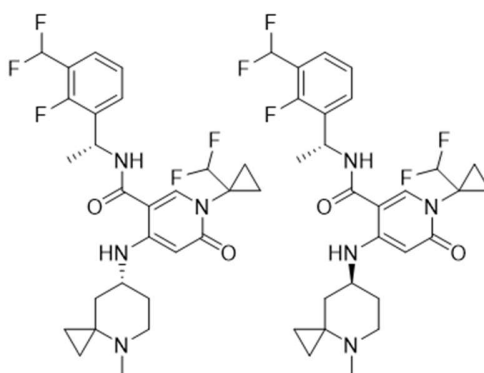
Ejemplo 309 y 310

[0643] El ejemplo 122 se separó en diastereómeros individuales mediante SFC quiral: Daicel AS-3(4,6*100 mm 3 um)), CO₂/CH₃OH[NH₃ al 0,2 % (7M en CH₃OH)]=85/15)

[0644] Ejemplo 309: MS obs. (ESI⁺): 533,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,0 min

[0645] Ejemplo 310: MS obs. (ESI⁺): 533,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: CHIRALPAK AS-3 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,7 min

Ejemplos 311 y 312: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((S)-4-metil-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 311**) y N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-(((R)-4-metil-4-azaspiro[2.5]octan-7-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (**Ejemplo 312**) (diastereómeros sin asignar)



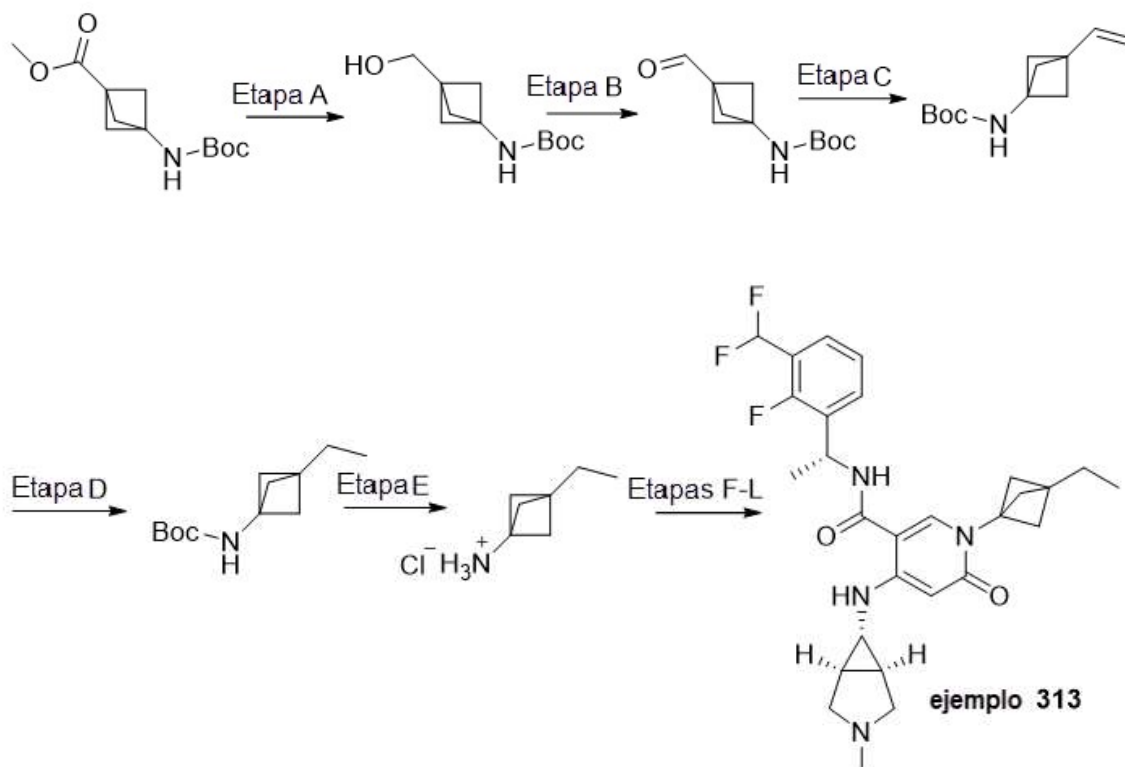
Ejemplos 311 y 312

[0646] El ejemplo 240 se separó en diastereómeros individuales mediante SFC quiral (columna: YMC Celulosa-SC (20*250 mm, 5 um), fase móvil: CO₂/MeOH [NH₃ al 0,2 % (7M en MeOH)] = 90/10).

[0647] Ejemplo 311: MS obs. (ESI+): 539,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,1 min

[0648] Ejemplo 312: MS obs. (ESI+): 539,4 [M+H]⁺. UPCC quiral analítica: (columna: Celulosa-SC 4,6*100 mm 3 um, caudal: 3,0 ml/min, codisolvente: MeOH (NH₃ 7M al 0,2 % en MeOH), temp. 40 °C) tiempo de retención = 1,2 min

Ejemplo 313: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-etilbicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6s)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa A: (3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo

[0649] El 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (4,8 g, 19,89 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió borohidruro de litio (2 M en THF, 29,84 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Se vertió agua fría en la mezcla y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título (4,0 g, 94 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,38 (s, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

Etapa B: (3-formilbicyclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo

[0650] Se disolvió (3-(hidroximetil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (3,5 g, 16,41 mmol) en CH₃CN (30 ml) y se añadió ácido 2-isoxibenzoico (9,2 g, 32,82 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante columna de cromatografía rápida (eluyendo con EA/PE = 10-20 %) para obtener el compuesto

del título (2,8 g, 81 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,59 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).

Etapas C: (3-vinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0651] Se disolvió bromuro de metiltrifenilfosfonio (11,84 g, 33,14 mmol) en THF (40 ml), y se añadió *terc*-butóxido de potasio (3,72 g, 33,14 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y después se añadió (3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (2,8 g, 13,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió agua fría en la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el bruto se purificó mediante columna de cromatografía rápida (eluyendo con EA en PE (10-20 %)) para obtener el compuesto del título (2,4 g, 86 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,59 – 7,15 (m, 1H), 6,01 – 5,89 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,99 (dd, *J* = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 1,90 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

Etapas D: (3-etilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0652] El (3-vinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,96 mmol) y el paladio sobre carbono (305 mg, 10 % de pureza) se disolvieron en CH₃OH (5 ml). La mezcla se purgó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (190 mg, 94 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,37 (s, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,46 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Etapas E: Cloruro de 3-etilbiciclo[1.1.1]pentan-1-aminio

[0653] Se disolvió (3-etilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,90 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter de petróleo para obtener cloruro de 3-etilbiciclo[1.1.1]pentan-1-aminio (120 mg, bruto) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,88 (s, 3H), 1,80 (s, 6H), 1,52 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Etapas F-L: N-((R)-1-(3-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-1-(3-etilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(((1R,5S,6S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

[0654] Las etapas F-L se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos descritos en los ejemplos 92-154. MS obs. (ESI+): 515,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,80 (1H), 7,74 (1H), 7,68 (1H), 7,60 (1H), 7,52 (1H), 7,33 (1H), 7,14 (1H), 5,30 (1H), 5,24 (1H), 3,00 (1H), 2,98 (1H), 2,46 (1H), 2,26 (2H), 2,20 (3H), 2,12 (6H), 1,60 (2H), 1,58 – 1,46 (3H), 1,44 (4H), 0,88 (3H).

Ensayos biológicos

Ensayo FRET SOS1-KRAS(G12C)

[0655] La inhibición de la interacción SOS1:KRAS se midió utilizando KRAS marcado con GST purificado (res. 1-169, G12C, purificado de acuerdo con Hillig, et al., Proc Natl Acad Sci USA (2019); 116(7):2551-2560) y His10-SOS1 recombinante (res. 564-1049; purificado según Hillig, et al.). El ensayo final se realizó a 20 uL con 0,5 nM de proteína SOS1 y 2,5 nM de proteína KRAS en un amortiguador de PBS,

BSA al 0,1 %, 5 mM de MgCl₂, Igepal al 0,0025 %, 100 mM de KF, 5 mM de DTT en un OptiPlate blanco de 384 pocillos cuadrados (PerkinElmer, Cat. 6007290). Se preparó una solución de trabajo 2x KRAS en un amortiguador de ensayo que contenía 5 nM de GST-KRAS G12C y 2 nM de anti-GST-Eu(K) (Cisbio, Cat. 61GSTKLA) y se preincubó durante 15 minutos a 25 °C. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100 % a partir de 2 mM (control positivo, compuesto I-13, publicación PCT n.º WO2018/115380) o 20 mM y, a continuación, se diluyó a 1:20 en amortiguador de ensayo antes de la incubación con una solución de proteína SOS1 mezclada a 1:5 con donante de FRET anti-6His-XL665 (Cisbio, Cat. 61HISXL) durante 15 minutos a 25 °C antes de añadir la solución de trabajo 2x KRAS. La concentración final de DMSO es del 0,5 %. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas antes de medir la señal FRET utilizando Envision a 665 nm y 615 nm de emisión. La señal FRET se convirtió al porcentaje de interacción proteína-proteína mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \% - (C-N)/(P-N) * 100 \%$$

C: señal con tratamiento compuesto

P: señal para el control positivo (DMSO)

N: señal para el control negativo (sin SOS1 añadido)

[0656] Los coeficientes de IC₅₀ y Hill se obtuvieron utilizando Graph Pad Prism (software Graph Pad, Inc, EE. UU.) con análisis de regresión no lineal.

[0657] Tabla A

Número de ejemplo	SOS1-KRas(G12C) FRET IC ₅₀ [uM]
1	0,0274
2	0,0596
3	0,0412
4	0,0459
5	0,0355
6	0,0567
7	0,0534
8	0,0486
9	0,039
10	0,073
11	0,0376
12	0,705
13	0,155
14	0,225
15	0,847
16	0,0294
17	0,717
18	0,0778

19	0,347
20	0,0227
21	0,0537
22	0,0259
23	0,0471
24	0,04
25	0,0713
26	0,0271
27	0,0218
28	0,0592
29	0,0191
30	0,0363
31	0,0276
32	0,0582
33	0,018
34	0,0229
35	0,044
36	0,0308
37	0,0329
38	0,0458
39	0,0437
40	0,0118
41	0,0078
42	0,553
43	0,0757
44	0,0346
45	0,0379
46	0,0182
47	0,0045
48	0,0256
49	0,0135
50	0,0203
51	0,0185
52	0,0136
53	0,0156
54	0,0266
55	0,0236
56	0,0342
57	0,0282
58	0,0308
59	0,0315

60	0,0412
61	0,065
62	0,0201
63	0,0113
64	0,015
65	0,0504
66	0,0486
67	0,0106
68	0,0143
69	0,0174
70	0,0127
71	0,0219
72	0,0097
73	0,013
74	0,0046
75	0,0155
76	0,0125
77	0,0137
78	0,0009
79	0,0037
80	0,0167
81	0,174
82	0,0263
83	0,0257
84	0,0102
85	0,0261
86	0,0731
87	0,0617
88	0,0873
89	0,0229
90	0,0134
91	0,0139
92	0,0161
93	0,0232
94	0,0134
95	0,0216
96	0,0157
97	0,0167
98	0,0134
99	0,0648
100	0,0182

101	0,024
102	0,0121
103	0,0057
104	0,0454
105	0,013
106	0,0168
107	0,0084
108	0,147
109	0,0036
110	0,0238
111	0,0262
112	0,0136
113	0,0105
114	0,0211
115	0,0141
116	0,0267
117	0,0085
118	0,0166
119	0,0366
120	0,0357
121	0,0289
122	0,0174
123	0,0231
124	0,0314
125	0,0277
126	0,0044
127	0,0030
128	0,0082
129	0,025
130	0,0267
131	0,0221
132	0,0103
133	0,0232
134	0,0090
135	0,0521
136	0,006
137	0,0353
138	0,0197
139	0,0497
140	0,0152
141	0,0628

142	0,0049
143	0,0038
144	0,0040
145	0,0352
146	0,0054
147	0,045
148	0,0074
149	0,0616
150	0,0123
151	0,0473
152	0,0074
153	0,0584
154	0,0376
155	0,0212
156	0,0124
157	0,218
158	0,082
159	1,06
160	0,0214
161	0,024
162	0,0278
163	0,0293
164	0,0135
165	7,94
166	0,193
167	>10
168	0,561
169	5,9
170	0,0409
171	1,25
172	>10
173	1,18
174	1,18
175	0,013
176	0,109
177	0,0556
178	>10
179	0,0707
180	0,113
181	0,0798
182	0,0338

183	0,0061
184	0,0558
185	0,0307
186	0,0275
187	0,0223
188	0,0413
189	0,0163
190	0,315
191	0,14
192	0,0129
193	0,151
194	0,0193
195	0,00544
196	0,0432
197	0,0317
198	0,00341
199	0,0101
200	0,0167
201	0,014
202	0,0195
203	0,0046
204	0,00361
205	0,0266
206	0,137
207	0,0093
208	0,013
209	0,0634
210	0,0043
211	0,0294
212	0,0382
213	0,149
214	0,0106
215	0,0682
216	0,0191
217	0,0074
218	0,0158
219	0,0269
220	0,0268
221	0,0382
222	0,0276
223	0,0141

224	0,0468
225	0,0139
226	0,0353
227	0,0619
228	0,0643
229	0,0227
230	0,0219
231	0,0102
232	0,0919
233	0,0048
234	0,0092
235	0,142
236	0,0453
237	0,0194
238	0,0293
239	0,0215
240	0,0135
241	0,029
242	0,0116
243	0,0063
244	0,0181
245	0,0442
246	0,0161
247	0,0137
248	0,0241
249	0,0165
250	0,0217
251	0,0341
252	0,017
253	0,0431
254	0,013
255	0,027
256	0,0139
257	0,0858
258	0,0763
259	0,0104
260	0,0124
261	0,0414
262	0,116
263	0,0149
264	0,0022

265	0,0278
266	0,0014
267	0,00244
268	0,0328
269	0,00121
270	0,00174
271	0,0369
272	0,0291
273	0,0157
274	0,0106
275	0,361
276	>10
277	0,00946
278	0,0241
279	0,0373
280	0,0158
281	0,0184
282	0,0344
283	0,137
284	0,023
285	0,0047
286	0,0155
287	0,0099
288	0,0236
289	0,0133
290	0,0092
291	0,0755
292	0,0079
293	0,0192
294	0,0534
295	0,0536
296	0,252
297	0,0334
298	0,0881
299	0,0513
300	0,0208
301	0,0453
302	0,0315
303	0,0182
304	0,0257
305	0,0233

306	0,0417
307	0,0049
308	0,0179
309	0,0117
310	0,0372
311	0,0097
312	0,0356
313	0,0105

Ensayo de unión a SOS1 por resonancia de plasmones superficiales (SPR)

[0658] La unión a SOS1 se midió mediante un ensayo por SPR con sustrato SOS1 humano recombinante purificado (res. 564-1049 con marcador Avi del extremo N; purificado y biotinilado según Hillig, et al., Proc Natl Acad Sci USA (2019); 116(7):2551-2560). Las mediciones de SPR se realizaron en un instrumento SPR Biacore 8K (GE Healthcare, Suecia). Los ensayos se realizaron a 25 °C utilizando chips sensores SA de la serie S recubiertos previamente con estreptavidina (GE Healthcare, Cat. BR100531). La SOS1 biotinilada diluida en amortiguador de muestra (20 mM de Tris HCl, 150 mM de NaCl, 1 mM de DTT, TWEEN 20 al 0,05 %, 1 mM de MgCl₂, pH 8,0) se capturó en una celda de flujo del chip hasta unas 3000 unidades de resonancia (RU) utilizando amortiguador de muestra suplementado con DMSO al 5 % como amortiguador de ejecución. Se inyectaron diluciones seriadas de los compuestos ensayados en el amortiguador de ejecución a 100, 50 o 0,5 µM durante 60 s a un caudal de 30 µL/min y se registraron las fases de asociación. La disociación de las muestras se monitorizó durante 600 s. El procesamiento de los datos se realizó con el software Biacore Insight (Biacore, GE Healthcare). Los sensogramas registrados en una celda de flujo SA sin proteína capturada se restaron de los sensogramas registrados en la superficie de SOS1. Se utilizaron inyecciones en blanco de amortiguador de ejecución para la doble referenciación y se aplicó la corrección de disolvente a todos los sensogramas de muestra para corregir los desajustes del amortiguador. La K_D se estimaron utilizando un modelo de ajuste cinético o en equilibrio, en su caso, que describía un equilibrio reversible con una unión de 1:1 entre SOS1 y el compuesto.

Tabla B:

Número de ejemplo	<i>hSOS1 K_D (nM)</i>
1	6
2	27
3	16
4	16
5	20
6	30
7	20
8	12

9	17
10	74
12	245
13	91
14	103
16	23
20	10,4
21	17
24	27
25	45
26	11
29	11
42	186
45	21
47	2
48	7
49	3
50	8
51	8
52	6
55	12
61	34
63	7
64	9
65	48
66	34
69	13
70	4
72	3
74	2
79	2
80	8
81	96
82	17
83	20
84	9
85	12
86	29
87	84
88	96
89	12
90	9
91	12
92	9
93	13

94	7
95	12
96	9
97	7
98	6
99	30
100	10
101	11
102	8
103	3
104	24
105	9
106	19
107	3
108	343
109	2
110	12
111	17
112	6
113	6
114	13
115	6
116	11
117	6
118	11
119	23
120	24
121	21
122	9
123	15
124	13
125	13
126	2
127	3
128	3
129	8
130	23
131	17
132	8
133	11
134	5
135	31
136	3
137	27
138	12

139	25
140	7
141	33
142	4
143	3
144	3
145	37
146	9
147	73
148	6
149	56
151	12
152	4
153	25
154	23
155	11
156	3