

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 526**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10708670 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2403832**

54 Título: **Acetamidas con sustitución N-(hetero)aril, 2-(hetero)arilo para utilizar como moduladores de señalización de Wnt**

30 Prioridad:

02.03.2009 US 156599 P

23.09.2009 US 245187 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2014

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)
131 Front Street P.O. Box HM 2899
Hamilton HM LX, BM**

72 Inventor/es:

**CHENG, DAI;
ZHANG, GUOBAO;
HAN, DONG;
GAO, WENQI y
PAN, SHIFENG**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 445 526 T3

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

DESCRIPCIÓN

Acetamidas con sustitución N-(hetero)aril, 2-(hetero)arilo para utilizar como moduladores de señalización de Wnt

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a compuestos y su uso en la modulación del mecanismo de señalización de Wnt.

10 Antecedentes

[0002] La familia de genes de Wnt codifica una amplia clase de proteínas secretadas relacionadas con el proto-oncogén Int1/Wnt1 y wingless ("Wg") de *Drosophila*, un homólogo Wnt1 de *Drosophila* (Cadigan et al. (1997) *Genes & Development* 11:3286-3305). Las Wnt se expresan en una variedad de tejidos y órganos y desempeñan un papel importante en muchos procesos de desarrollo, incluyendo la segmentación en *Drosophila*; el desarrollo endodermo en *C. elegans*, y el establecimiento de la polaridad de las extremidades, la diferenciación de la cresta neural, la morfogénesis de riñón, la determinación del sexo, y el desarrollo del cerebro en mamíferos (Parr, et al. (1994) *Curr. Opin. Genetics & Devel.* 4:523-528). El mecanismo de Wnt es un regulador principal en el desarrollo de los animales, tanto durante la embriogénesis como en el organismo maduro (Eastman, et al. (1999) *Curr Opin Cell Biol.* 11: 233-240; Peifer, et al. (2000) *Science* 287: 1606-1609).

[0003] Las señales de Wnt son transducidas por la familia Frizzled ("Fz") de siete receptores de dominios transmembrana (Bhanot et al. (1996) *Nature* 382:225-230). Los ligandos Wnt se unen a Fzd, y al hacerlo, activan la proteína citoplásmica Dishevelled (Dvl-1, 2 y 3 en seres humanos y ratones) (Boutros, et al. (1999) *Mech Dev.* 83: 27-37) y fosforilan LRP5/6. De este modo se genera una señal que impide la fosforilación y la degradación de armadillo/ β (beta)-catenina, conduciendo a su vez a la estabilización de β -catenina (Perrimon (1994) *Cell* 76:781-784). Esta estabilización es ocasionada por la asociación de Dvl con axin (Zeng et al. (1997) *Cell* 90:181-192), una proteína de andamiaje que junta diversas proteínas, incluyendo GSK3, APC, CKL, y β -catenina, para formar el complejo de destrucción de β -catenina.

[0004] El mecanismo de receptores de proteínas Frizzled de tipo Wingless (Wnt) implica genes reguladores importantes que llevan polimorfismos asociados a carcinomas primarios. En el transcurso de la señalización cascada abajo, se acumula β -catenina citosólica, se transloca en el núcleo, y a continuación, aumenta la expresión génica mediante la formación de complejos con otros factores de transcripción Uthoff et al., *Mol Carcinog*, 31:56-62 (2001). En ausencia de señales de Wnt, la β -catenina citosólica libre se incorpora en un complejo que consiste en Axin, el producto génico de "adenomatous polyposis coli" (APC), y glucógeno sintasa quinasa (GSK)-3. La fosforilación conjunta de Axin, APC, y β -catenina por GSK-3 β designa la β -catenina para el mecanismo de la ubiquitina y la degradación por proteasomas Uthoff et al., *Mol Carcinog*, 31:56-62 (2001); Matsuzawa et al, *Mol Cell*, 7:915-926 (2001).

[0005] Disheveled (Dvl) es un mediador positivo de la señalización de Wnt situado cascada abajo de los receptores frizzled y cascada arriba de β catenina. GSK-3 fosforila varias proteínas en el mecanismo de Wnt y es instrumental en la regulación por descenso de β catenina. Las mutaciones en el gen APC son un suceso iniciador para la tumorigénesis colorrectal tanto esporádica como hereditaria. Los mutantes de APC son relevantes en la tumorigénesis, ya que la proteína anómala es una parte integral de la cascada de señalización de Wnt. El producto proteico contiene varios dominios funcionales que actúan como sitios de unión y de degradación para la β catenina. Las mutaciones que se producen en el segmento amino-terminal de β catenina están a menudo implicadas en la degradación mediada por ubiquitina dependiente de la fosforilación y, por lo tanto, estabilizan la β catenina. Cuando se acumula catenina citoplásmica estabilizada, se transloca al núcleo interactuando con el grupo de movilidad elevada Tcf/Lef de factores de transcripción que modulan la expresión de oncogenes, tales como c-myc.

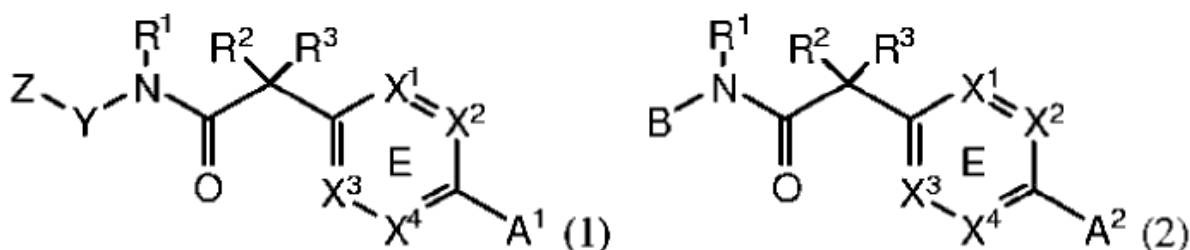
[0006] Se sabe que la señalización de Wnt/ β -catenina promueve la supervivencia celular en diversos tipos de células Orford et al, *J Cell Biol.*, 146:855-868 (1999); Cox et al., *Genetics*, 155:1725-1740 (2000); Reya et al., *Immunity*, 13:15-24 (2000); Satoh et al., *Nat Genet*, 24:245-250 (2000); Shin et al., *Journal of Biological Chemistry*, 274:2780-2785 (1999); Chen et al., *J Cell Biol*, 152:87-96 (2001); Ioannidis et al., *Nat Immunol*, 2:691-697 (2001). También se cree que el mecanismo de señalización de Wnt está asociado con el desarrollo y/o progresión de tumores (Polakis et al., *Genes Dev*, 14:1837-1851 (2000); Cox et al., *Genetics*, 155:1725-1740 (2000); Bienz et al., *Cell*, 103:311-320 (2000); You et al., *J Cell Biol*, 157:429-440 (2002)). La activación anómala del mecanismo de señalización de Wnt está asociada con una variedad de cánceres humanos, que se correlacionan con la sobreexpresión o amplificación de c-Myc (Polakis et al., *Genes Dev*, 14:1837-1851 (2000); Bienz et al., *Cell*, 103:311-320 (2000); Brown et al., *Breast Cancer Res*, 3:351-355 (2001); He et al., *Science*, 281:1509-1512 (1998); Miller et al., *Oncogene*, 18:7860-7872 (1999). Además, se identificó c-Myc como una de las dianas transcripcionales de la β -catenina/Tcf en células de cáncer colorrectal (He et al., *Science*, 281:1509-1512 (1998); de La Coste et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 8847-8851 (1998); Miller et al., *Oncogene*, 18:7860-7872 (1999); You et al., *J Cell Biol*, 157:429-440 (2002)).

[0007] De este modo, existe la necesidad de agentes y métodos que modulen el mecanismo de señalización de Wnt, y de este modo, tratar, diagnosticar, prevenir y/o mejorar trastornos relacionados con la señalización de Wnt.

Descripción de la invención

[0008] La presente invención se refiere a compuestos y su uso en la modulación del mecanismo de señalización de Wnt. La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones.

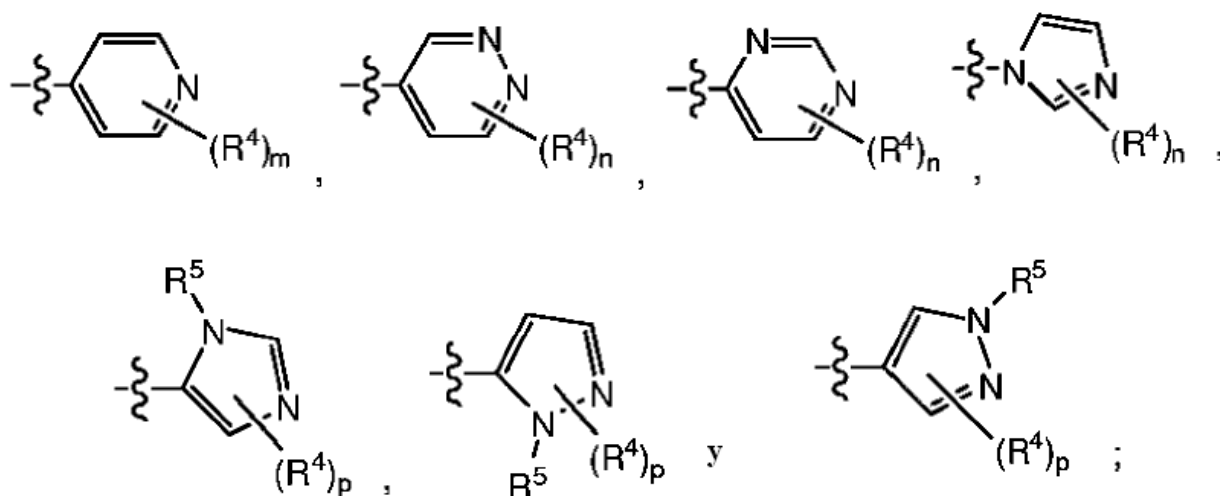
[0009] En el presente documento se describen compuestos que tienen la fórmula (1) o (2):



[0010] o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en la que:

[0011] el anillo E es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

[0012] A¹ y A² son independientemente un heterociclo C₁₋₅, quinolinilo, o un heteroarilo seleccionado entre:



[0013] en el que cualquier heterociclo de A¹ y A² puede estar opcionalmente sustituido con -LC(O)R¹⁰;

[0014] en el que el nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado (véase, por ejemplo, el compuesto 156 de la tabla 1).

[0015] B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 grupos R⁶;

[0016] X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CR⁷ o N;

[0017] Y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

[0018] Z es arilo, heterociclo C₁₋₅, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

[0019] cada Y y Z are opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R⁶;

[0020] R^1 y R^5 son independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

[0021] R^2 y R^3 son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halógeno;

[0022] R^4 es halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi o amino;

[0023] R^6 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^8R^9$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; halógeno, CN, $-L-W$, NR^8R^9 , $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)OR^{10}$, $-L-C(O)NR^8R^9$, OR^{10} , $-L-S(O)_2R^{10}$ o $-L-S(O)_2NR^8R^9$;

[0024] R^7 es H, halógeno, alcoxi C_{1-6} , $-L-S(O)_2R^{10}$, ciano, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; NR^8R^9 , $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)NR^8R^9$, OR^{10} , $-L-S(O)_2R^{10}$ o $-L-S(O)_2NR^8R^9$;

[0025] R^8 y R^9 son independientemente H, $-L-W$, o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo;

[0026] R^{10} es H, $-L-W$, o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano;

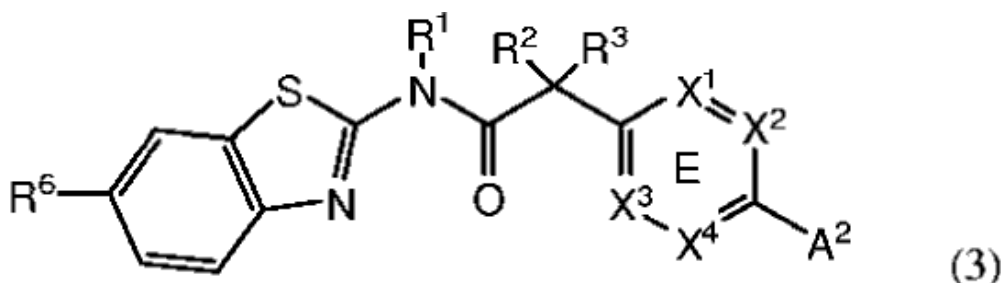
[0027] L es un enlace o $(CR_2)_{1-4}$, en el que R es H o alquilo C_{1-6} ;

[0028] W es cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo C_{1-5} , arilo o heteroarilo;

[0029] m es 0-4; n es 0-3; y p es 0-2; y los solvatos, hidratos, derivados n-óxidos o profármacos de los mismos.

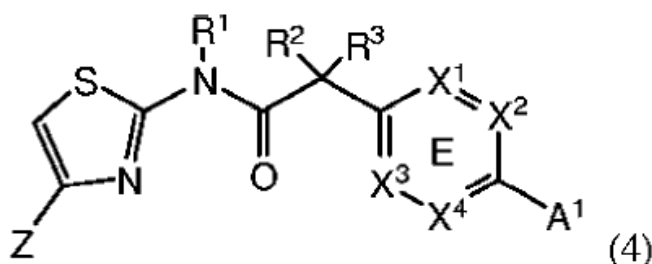
[0030] En la fórmula anterior (1), Y es fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^6 . En otros ejemplos, Z es fenilo, piridilo, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazol o 1,2,3,6-tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está sustituido con 1-2 grupos R^6 .

[0031] En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (3):



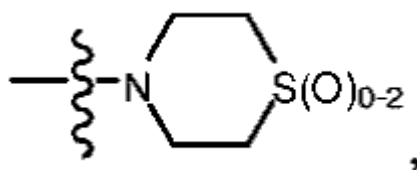
en la que R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A^2 y R^6 son tal como se han definido anteriormente.

[0032] En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (4):

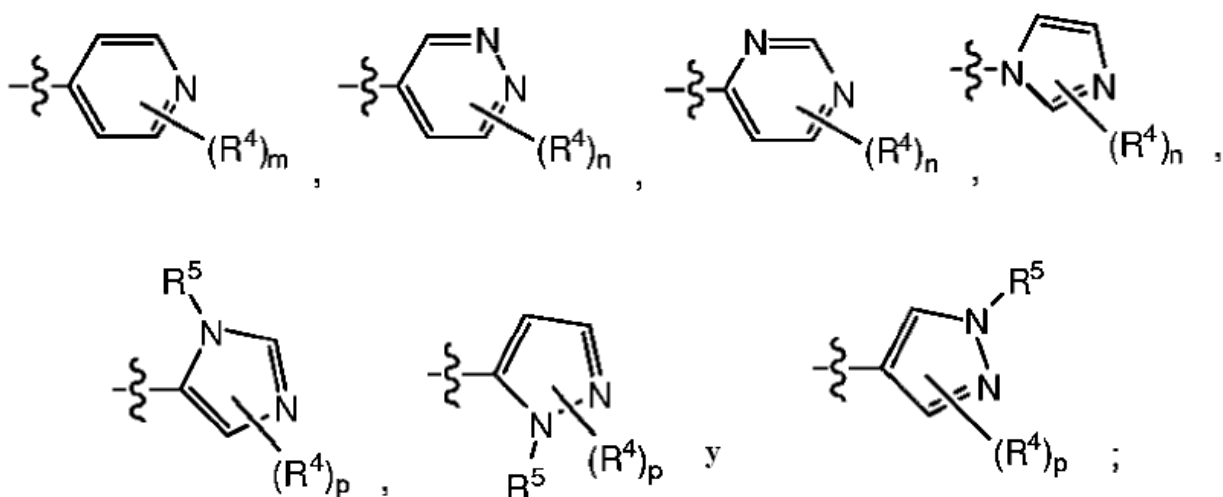


en la que R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A^1 y Z son tal como se han definido anteriormente.

En cualquiera de las fórmulas anteriores (1), (2), (3) o (4), A^1 y A^2 son independientemente morfolinilo, piperazinilo, quinolinilo,



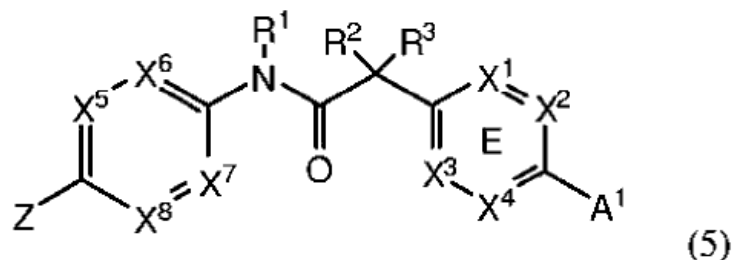
o un heteroarilo seleccionado del grupo:



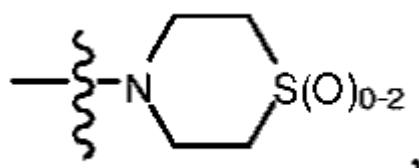
[0033] en el que cualquier heterociclo de A^1 y A^2 puede estar opcionalmente sustituido con $-C(O)CH_3$; en el que R^4 y n son tal como se han definido anteriormente.

[0034] En algunos ejemplos, el anillo E en cualquiera de las fórmulas anteriores (1), (2), (3) o (4) es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con R^7 , en el que R^7 es tal como se ha definido anteriormente. En ejemplos particulares, R^7 puede ser H, halógeno, ciano o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado.

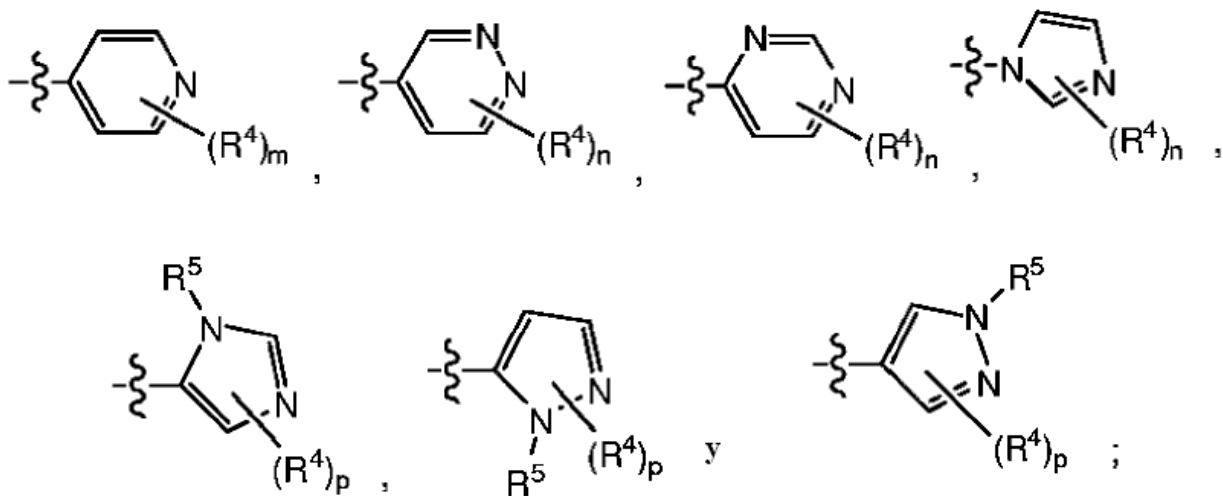
[0035] En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (5):



[0036] en el que A^1 es piperazinilo sustituido con $-C(O)CH_3$,



o seleccionado entre:



[0037] el anillo E es fenilo o uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y los otros son CR^7 ;

[0038] uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CR^{11} ;

[0039] Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo cada uno 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada uno de los cuales está sustituido con 1-2 grupos R^6 ;

[0040] R^1 , R^2 y R^3 son H o alquilo C_{1-6} ;

[0041] R^4 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, $C(O)NR^8R^9$, $-L-C(O)R^{10}$, $-LC(O)OR^{10}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

[0042] R^{10} es alquilo C_{1-6} o $-L-W$;

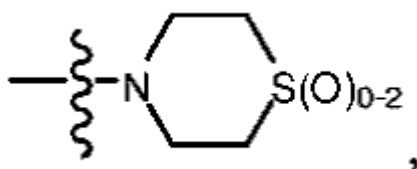
[0043] L es un enlace o $(CR_2)_{1-4}$, en el que R es H o alquilo C_{1-6} ;

[0044] W es cicloalquilo C_{3-7} ;

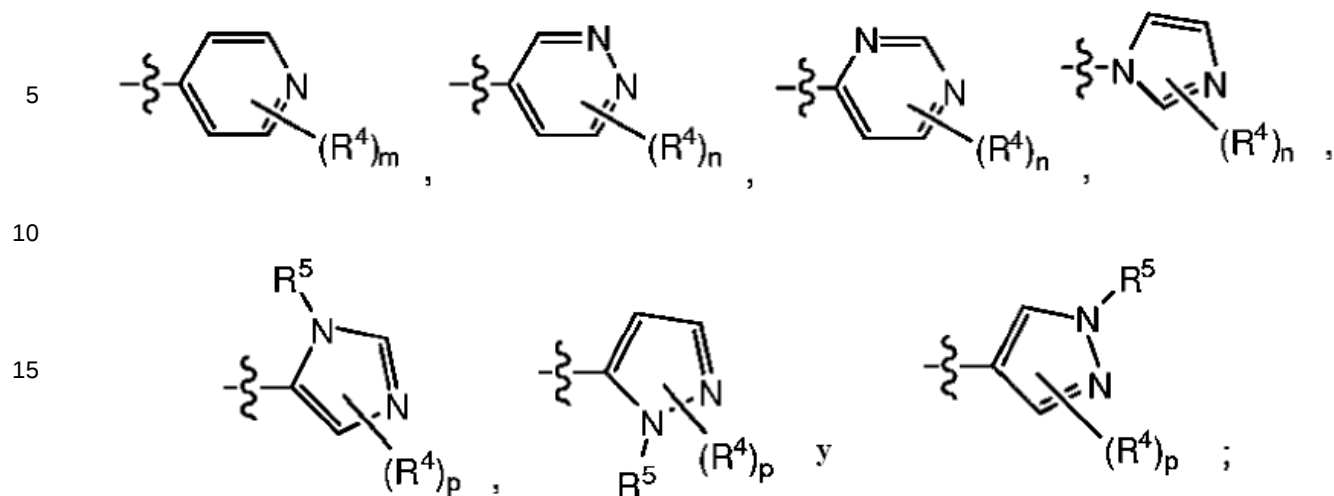
[0045] R^7 y R^{11} son independientemente H, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado;

y m y n son independientemente 0-1.

[0046] En otra realización, con referencia a la fórmula (5), A^1 es piperazinilo sustituido con $-C(O)CH_3$,



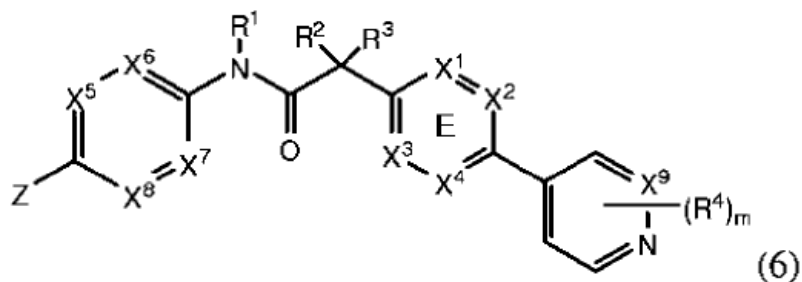
o seleccionado entre:



[0047] el anillo E es fenilo o uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y los otros son CR^7 ; uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CR^{11} ; Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo cada uno 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada uno de los cuales está sustituido con 1-2 grupos R^6 ; R^1 , R^2 y R^3 son H o alquilo C_{1-6} ; R^4 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-L-C(O)R^{10}$, $-LC(O)OR^{10}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; R^{10} es alquilo C_{1-6} o $-L-W$; L es un enlace o $(CR_2)_{1-4}$, en el que R es H o alquilo C_{1-6} ; W es cicloalquilo C_{3-7} ; R^7 y R^{11} son independientemente H, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado; y m y n son independientemente 0-2.

[0048] En algunos ejemplos, R^{10} en la fórmula (5) es alquilo C_{1-6} . En otros ejemplos, Z en la fórmula (5) es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos de nitrógeno, o un heterociclo C_4 de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos de nitrógeno. En otras realizaciones, uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y los otros son CR^7 .

[0049] En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (6):



[0050] en la que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan entre N y CR^7 ; uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CH; X^9 se selecciona entre N y CH; Z se selecciona entre fenilo, pirazinilo, piridinilo y piperazinilo; en el que cada uno de fenilo, pirazinilo, piridinilo o piperazinilo de Z está opcionalmente sustituido con un grupo R^6 ; R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno; m es 1; R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, difluorometilo, trifluorometilo y metilo; R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y $-C(O)R^{10}$; en el que R^{10} es metilo; y R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo y trifluorometilo.

[0051] En cualquiera de las fórmulas anteriores (1), (2), (3), (4), (5) ó (6), R^1 , R^2 y R^3 pueden ser H. En otros ejemplos, R^4 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, metilo y $-C(O)CH_3$.

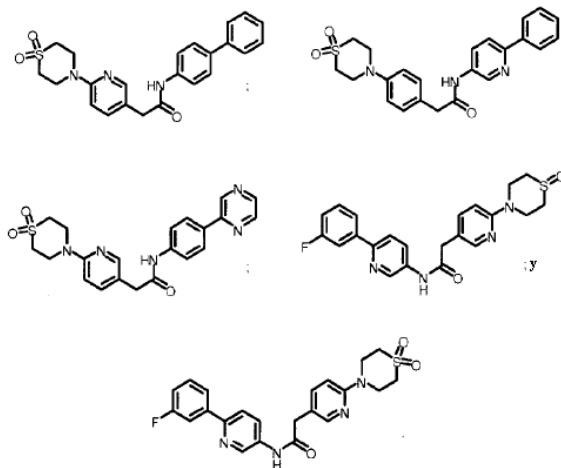
[0052] Entre los ejemplos de compuestos que se describen en el presente documento se incluyen: 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(quinolin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(quinolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metanosulfonil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(piridin-4-il)piridin-3-

il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(4-fenilo-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-(isoquinolin-3-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(piridin-4-il)fenil]-N-(quinolin-2-il)acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-2-il]acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilo-1,3-tiazol-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilo-1,3-tiazol-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilopiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilo-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-etilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida; 2-[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilo-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpyridin-4-il)fenil]-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; N-(5-fenilopiridin-2-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-metilfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilopirazin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-N-(4-fenilo-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-[5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-fenilopiridazin-3-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilofenil)acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(2-fenilopirimidin-5-il)acetamida; 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida; N-(6-fenilopiridin-3-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)fenil]acetamida; N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilopirimidin-2-il)acetamida; N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metil-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(piridazin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)fenil]acetamida; N-(6-fenilopiridazin-3-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-4-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; N-(6-fenilopiridin-3-il)-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de metilo; N-[6-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(5-fenilopirimidin-2-il)acetamida; N-[5-(3-fluorofenil)pirimidin-2-il]-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de etilo; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de propan-2-ilo; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de 1-metilciclopilolo; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetamida; N-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-fenilopiridazin-3-il)-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilopiridazin-3-il)acetamida; y N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(5-

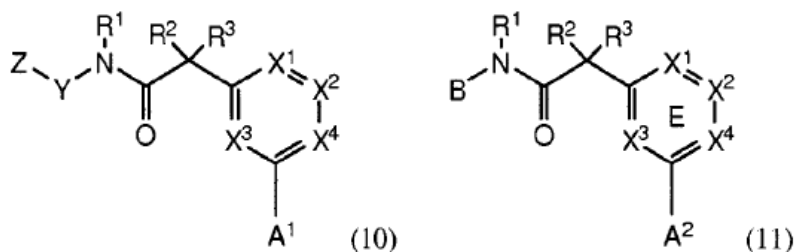
(piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; N-(6-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; 4-(5-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida; N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-(3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida; 1-óxido de 2-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)-5-(pirazin-2-il)piridina; 1'-óxido 2',3-dimetil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)-2,4'-bipiridina; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-isobutirilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (R)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (S)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (S)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (R)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-(3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo; 4-(6-(2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de etilo; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(4-propionilpiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-(cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (S)-N-(5-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (R)-N-(5-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)pyridin-2-il)-2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-metilfenil)acetamida; 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-

(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; y 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

[0053] En otra realización son compuestos seleccionados del grupo que consiste en:



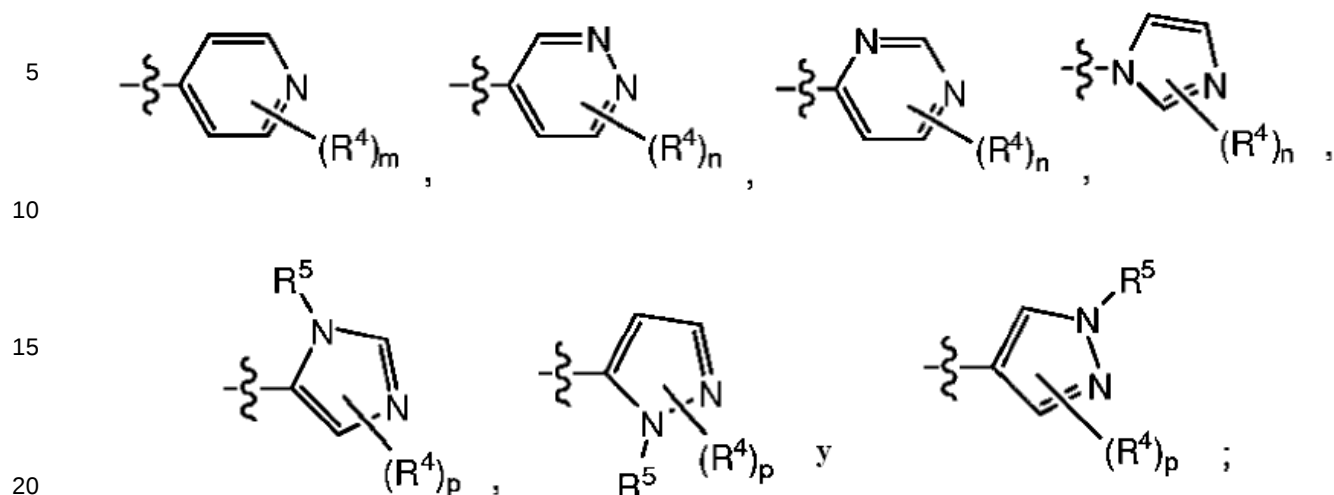
[0054] En otra realización son compuestos que tienen la fórmula (10) ó (11):



[0055] o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en la que:

[0056] el anillo E es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

[0057] A¹ y A² son independientemente un heterociclo C₁₋₅, quinolinilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo:



[0058] en el que cualquier heterociclo de A¹ y A² puede estar opcionalmente sustituido con -LC(O)R¹⁰;

[0059] en el que el nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado (véase, por ejemplo, el compuesto 156 de la tabla 1).

[0060] B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 grupos R⁶;

[0061] X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CR⁷ o N;

[0062] Y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

[0063] Z es arilo, heterociclo heterociclo C₁₋₅, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

[0064] cada Y y Z está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R⁶;

[0065] R¹ y R⁵ son independientemente H o alquilo C₁₋₆;

[0066] R² y R³ son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o halógeno;

[0067] R⁴ es halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi o amino;

[0068] R⁶ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; halógeno, CN, -L-W, NR⁸R⁹, -L-C(O)R¹⁰, -L-C(O)OR¹⁰, -L-C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, -L-S(O)₂R¹⁰ o -L-S(O)₂NR⁸R⁹;

[0069] R⁷ es H, halógeno, alcoxi C₁₋₆, -L-S(O)₂R¹⁰, ciano, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; NR⁸R⁹, -L-C(O)R¹⁰, -L-C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, -L-S(O)₂R¹⁰ o -L-S(O)₂NR⁸R⁹;

[0070] R⁸ y R⁹ son independientemente H, -L-W, o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo;

[0071] R¹⁰ es H, -L-W, o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano;

[0072] L es un enlace o (CR₂)₁₋₄, en el que R es H o alquilo C₁₋₆;

[0073] W es cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₁₋₅, arilo o heteroarilo;

[0074] m es 0-4; n es 0-3; y p es 0-2; y los solvatos, hidratos, derivados n-óxidos o profármacos de los mismos.

[0075] En otra realización son compuestos de las fórmulas 10 y 11 seleccionados del grupo que consiste en: N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-fenilopiridin-3-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; N-(6-fenilopiridin-3-il)-2-(3-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida; 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-6-il)-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; 2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilopiridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetamida; y N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-ciano-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0076] En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tienen la fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ó (6), y un portador fisiológicamente aceptable.

[0077] En el presente documento también se describen métodos para inhibir la señalización de Wnt en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ó (6), o una composición farmacéutica del mismo.

[0078] En el presente documento también se describen métodos para inhibir un gen puercoespín en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), o una composición farmacéutica del mismo.

[0079] En el presente documento también se describen métodos para tratar, mejorar o prevenir un trastorno mediado por Wnt en un mamífero que padece del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), o una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico. En el presente documento también se describe el uso de un compuesto que tiene la fórmula (1), (2), (3), (4), (5) o (6), y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por Wnt.

[0080] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar, por ejemplo, a un mamífero que padece de un trastorno mediado por Wnt seleccionado entre queloides, fibrosis, tales como fibrosis de la piel, fibrosis idiopática pulmonar, fibrosis intersticial renal y fibrosis de hígado; proteinuria, rechazo de injerto de riñón, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, edema macular cistoide (CME), tal como CME asociado a uveitis; retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía de premadurez; degeneración macular y trastorno proliferativo celular asociado con una actividad de señalización de Wnt anómalo.

[0081] En ejemplos particulares, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno proliferativo celular, que incluye, pero sin limitación, cáncer colorrectal, cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer gástrico, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, tumor de cerebro, tumor de Wilm, carcinoma de células basales, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical y cáncer de próstata.

Definiciones

[0082] "Alquilo" se refiere a un grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxi sustituido con halógeno, y puede ser de cadena lineal o ramificada. Un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido tal como se utiliza en el presente documento puede estar opcionalmente halogenado (por ejemplo, CF₃), o puede tener uno o más carbonos que están sustituidos o reemplazados con un heteroátomo, tal como NR, O o S (por ejemplo, -OCH₂CH₂O-, alquiltioles, tioalcoxi, alquilaminas, etc).

[0083] Un "anillo carbocíclico" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico condensado o policíclico con puentes, saturado o parcialmente insaturado, que contiene átomos de carbono, que opcionalmente pueden estar sustituidos, por ejemplo, con =O. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

[0084] Un "anillo heterocíclico" tal como se utiliza en el presente documento es tal como se define para un anillo carbocíclico anterior, en el que uno o más carbonos del anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico puede contener N, O, S, -N=, C(O) (véase por ejemplo, el compuesto 141, tabla 1), -S-, -S(O), -S(O)₂-, o -NR-, en el que R puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

[0085] Tal como se utiliza en el presente documento, un átomo de H en cualquier grupo sustituyente (por ejemplo, CH₂) comprende todas las variaciones isotópicas adecuadas, por ejemplo, H, ²H y ³H.

[0086] Una "proteína Wnt" es un ligando del componente del mecanismo de señalización de Wnt que se une a un receptor Frizzled para activar la señalización de Wnt. Ejemplos específicos de proteínas Wnt incluyen por lo menos 19 miembros, que incluyen: Wnt-1 (Seq de referencia: NM_005430), Wnt-2 (Seq de referencia: NM_003391), Wnt-2B (Wnt-13) (Seq de referencia: NM_004185), Wnt-3 (ReSeq.: NM_030753), Wnt3a (Seq de referencia: NM_033131), Wnt-4 (Seq de referencia: NM_030761), Wnt-5A (Seq de referencia: NM_003392), Wnt-5B (Seq de referencia: NM_032642), Wnt-6 (Seq de referencia: NM_006522), Wnt-7A (Seq de referencia: NM_004625), Wnt-7B (Seq de referencia: NM_058238), Wnt-8A (Ref-Seq.: NM_058244), Wnt-8B (Seq de referencia: NM_003393), Wnt-9A (Wnt-14) (Seq de referencia: NM_003395), Wnt-9B (Wnt-15) (Ref-Seq.: NM_003396), Wnt-10A (Seq de referencia: NM_025216), Wnt-10B (Seq de referencia: NM_003394), Wnt-11 (Seq de referencia: NM_004626), Wnt-16 (Seq de referencia: NM_016087)). Aunque cada miembro tiene grados variables de identidad de secuencia, cada uno contiene 23-24 residuos de cisteína conservados que muestran un espaciado muy conservado. McMahon, A P et al, Trends Genet. 8: 236-242 (1992); Miller J R., Genome Biol. 3(1): 3001.1-3001.15 (2002). Para los objetivos de la presente invención, una proteína Wnt y las variantes activas de la misma es una proteína que se une a un ECD de Frizzled o el componente CRD de dicho ECD de Frz.

[0087] Un "trastorno mediado por Wnt" es un trastorno, afección o estado patológico caracterizado por una señalización de Wnt anómalo. En un aspecto específico, la señalización de Wnt anómalo es un nivel de señalización de Wnt en una célula o tejido sospechosa de estar enfermo que supera el nivel de señalización de Wnt en una célula o tejido similar no enfermo. En un aspecto específico, un trastorno mediado por Wnt incluye cáncer.

[0088] El término "cáncer" se refiere a la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza habitualmente por un crecimiento/proliferación celular no regulado. Ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación: carcinoma, linfoma, blastoma, y leucemia. Ejemplos más particulares de cánceres incluyen, pero sin limitación: leucemia linfocítica crónica (CLL), de pulmón, incluyendo de célula no pequeña (NSCLC), de mama, de ovario, cervical, de endometrio, de próstata, colorrectal, carcinoide intestinal, vejiga, gástrico, pancreático, hepática (hepatocelular), hepatoblastoma, esófago, adenocarcinoma pulmonar, mesotelioma, sarcoma sinovial, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, angiofibromas nasofaríngeo juvenil, liposarcoma, tiroides, melanoma, carcinoma de células basales (BCC), meduloblastoma y desmoide.

[0089] "Tratar" o "tratamiento" o "alivio" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en el que el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) la enfermedad patológica o afección o trastorno específico. Los que tienen necesidad de tratamiento incluyen los que ya padecen el trastorno, así como los propensos a tener el trastorno o aquellos en los que se va a prevenir el trastorno (profilaxis). Cuando el trastorno mediado por Wnt es cáncer, un sujeto o mamífero es "tratado" con éxito o muestra una carga tumoral reducida si, después de recibir una cantidad terapéutica de un antagonista de Wnt de acuerdo con los métodos de la presente invención, el paciente muestra una reducción observable y/o medible o ausencia de uno o más de los siguientes: reducción en el número de células cancerosas o ausencia de las células cancerosas; la reducción en el tamaño del tumor; inhibición de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos incluyendo la extensión del cáncer en los tejidos blandos y huesos; la inhibición de la metástasis tumoral; la inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento del tumor; y/o el alivio, hasta cierto punto, de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer específico; reducción de la morbilidad y la mortalidad, y la mejora en la calidad de vida. En la medida en que el antagonista de Wnt pueda prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La reducción de estos signos o síntomas también se puede sentir por el paciente.

[0090] El término "mamífero" se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo humanos, animales domésticos y de granja, de zoológicos, deportivos o de animales de compañía, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, conejos, etcétera. En ciertas realizaciones, el mamífero es humano.

[0091] Administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden.

[0092] El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un producto obtenido a partir de la mezcla o combinación de principios activos, incluye combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en el que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los principios activos en el cuerpo del paciente. El último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.

[0093] "Portadores", tal como se usa en el presente documento incluyen portadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o mamífero expuesto a los mismos a las dosis y

concentraciones empleadas. A menudo, el portador fisiológicamente aceptable es una solución acuosa tamponada de pH. Los ejemplos de portadores fisiológicamente aceptables incluyen tampones, tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo el ácido ascórbico; polipéptido de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo la glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; alcoholes de azúcar, tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN®, polietilenglicol (PEG), y PLURONICS®.

[0094] Una "cantidad eficaz" de un compuesto (por ejemplo, un antagonista de Wnt) es una cantidad suficiente para llevar a cabo un objetivo indicado específicamente. Una "cantidad eficaz" se puede determinar empíricamente y de una manera rutinaria, en relación con el objetivo indicado.

[0095] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un antagonista de Wnt eficaz para "tratar" un trastorno mediado por Wnt en un sujeto o mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida o parar) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento del tumor, y/o aliviar, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Véase la definición de "tratar" en el presente documento. En la medida en que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico.

[0096] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapacona; lapacol; colquicina; ácido betulínico; una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecán, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina, y 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (particularmente la criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; un sarcodictina; espongiastatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 1I y caliqueamicina omega 1I (véase, por ejemplo, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))); dinemicina, incluyendo dinemicina A; una esperamicina, así como cromóforo neocarzinostatina y cromoproteína relacionada, cromóforos de antibiótico de enedina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomycinam carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, dotorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina ADRIAMYCIN® (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tales como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofurán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"- trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); tiotepa; taxoides, por ejemplo, el paclitaxel TAXOL® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), formulación de nanopartículas diseñadas con albúmina de paclitaxel libre de Cremóforo ABRAXANE™ (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill), y doxetaxel TAXOTERE® (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucil; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como el cisplatino y carboplatino; vinblastina (VELBAN®); platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatino; leucovovin; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; capecitabina (XELODA®), sales, ácidos o derivados de cualquiera

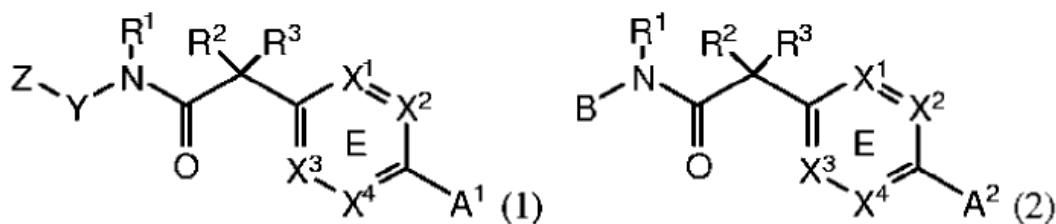
de los anteriores farmacéuticamente aceptables, así como combinaciones de dos o más de los anteriores, tales como CHOP, una abreviación para una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona, y FOLFOX, una abreviatura para un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y leucovovin.

[0097] Además, un "agente quimioterapéutico" puede incluir agentes anti-hormonales que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer, y están a menudo en forma de tratamiento sistémico o tratamiento de todo el cuerpo. Pueden ser las propias hormonas. Los ejemplos incluyen anti-estrógenos y los moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo, tamoxifeno NOLVADEX®), raloxifeno EVISTA®, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY1117018, onapristona, y toremifeno FARESTON®; anti-progesteronas; reguladores por disminución de receptores de estrógeno (ERD); agentes que funcionan para suprimir o desactivar los ovarios, por ejemplo, agonistas de la hormona luteinizante liberadora de hormona (LHRH), tales como acetato de leuprolida LUPRON® y ELIGARD®, acetato de goserelina, acetato de buserelina y triptorelina; otros anti-andrógenos, tales como flutamida, nilutamida y bicalutamida; y los inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol MEGASE®, exemestano AROMASIN®, formestanie, fadrozol, vorozol RIVISOR®, letrozol FEMARA®, y anastrozol ARIMIDEX®. Además, dicha definición de agentes quimioterapéuticos incluye bifosfonatos, tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), etidronato DIDROCAL®, NE-58095, ácido zoledrónico/zoledronato ZOMETA®, alendronato FOSAMAX®, pamidronato AREDIA®, tiludronato SKELID®, o risedronato ACTONEL®; así como troxacitabina (un análogo de nucleósido 1,3-dioxolano de citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación celular anómalo, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras, y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas, tales como la vacuna THERATOPE® y vacunas de terapia génica, por ejemplo, vacuna ALLOVECTIN®, vacuna LEUVECTIN®, y la vacuna VAXID®; inhibidor de la topoisomerasa 1 LURTOTECAN®; rmRH ABARELIX®; ditosilato de lapatinib (un inhibidor de molécula pequeña de tirosina quinasa dual de ErbB-2 y EGFR, también conocido como GW572016), y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

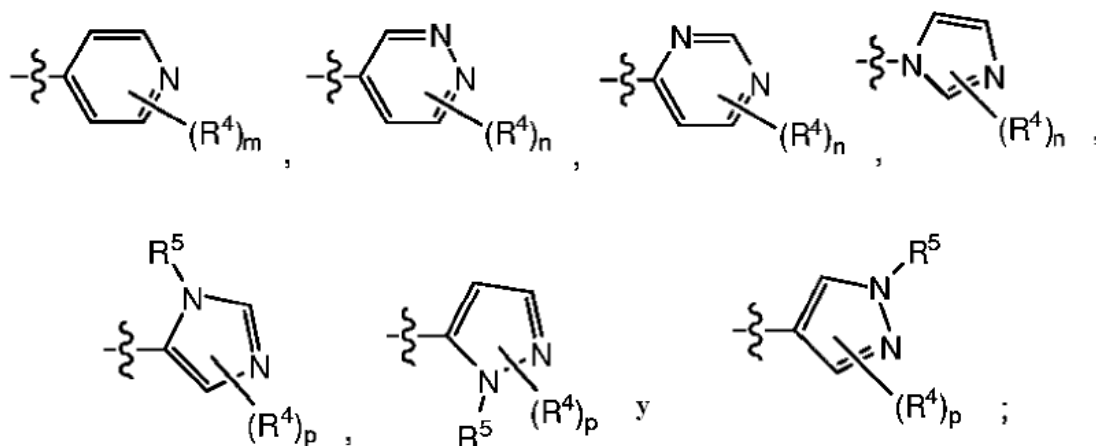
Modos de llevar a cabo la invención

[0098] La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular el mecanismo de señalización de Wnt.

[0099] En el presente documento también se describe un compuesto que tiene la fórmula (1) o (2):



[0100] o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en la que: el anillo E es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; A¹ y A² son independientemente un heterociclo C₁₋₅, quinolinilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo:

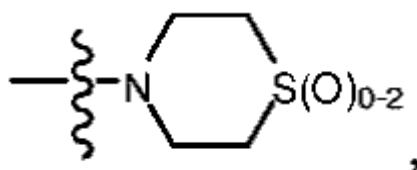


[0101] en el que cualquier heterociclo de A¹ y A² puede estar opcionalmente sustituido con -LC(O)R¹⁰; B es benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1-3 grupos R⁶; X¹, X², X³ y X⁴ son independientemente CR⁷ o N; Y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; Z es arilo, heterociclo C₁₋₅, o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; cada Y y Z está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R⁶; R¹ y R⁵ son independientemente H o alquilo C₁₋₆; R² y R³ son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o halógeno; R⁴ es halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi o amino; R⁶ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; halógeno, CN, -L-W, NR⁸R⁹, -L-C(O)R¹⁰, -L-C(O)OR¹⁰, -L-C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, -L-S(O)₂R¹⁰ o -L-S(O)₂NR⁸R⁹; R⁷ es H, halógeno, alcoxi C₁₋₆, -L-S(O)₂R¹⁰, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; NR⁸R⁹, -L-C(O)R¹⁰, -L-C(O)NR⁸R⁹, OR¹⁰, -L-S(O)₂R¹⁰ o -L-S(O)₂NR⁸R⁹; R⁸ y R⁹ son independientemente H, -L-W, o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo; R¹⁰ es H, -L-W, o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; L es un enlace o (CR₂)₁₋₄, en el que R es H o alquilo C₁₋₆; W es cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₁₅, arilo o heteroarilo; m es 0-4; n es 0-3; y p es 0-2.

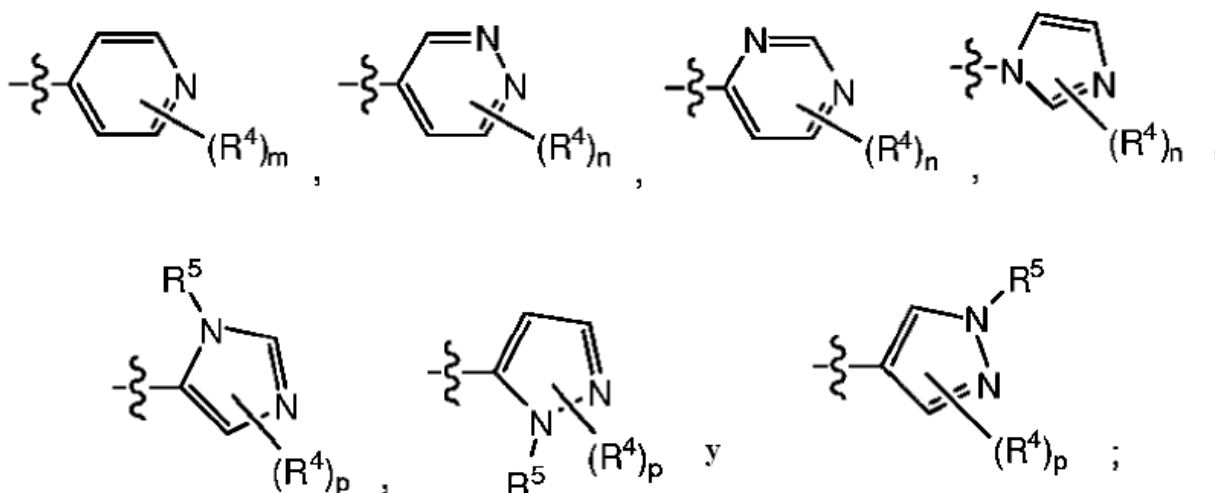
[0102] Y puede ser fenilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R⁶ y R⁶ es tal como se define en el presente documento.

[0103] Z puede ser fenilo, piridinilo, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazol o 1,2,3,6-tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está sustituido con 1-2 grupos R⁶ y R⁶ es tal como se define en el presente documento.

[0104] A¹ y A² pueden ser independientemente morfolinilo, piperazinilo, quinolinilo,

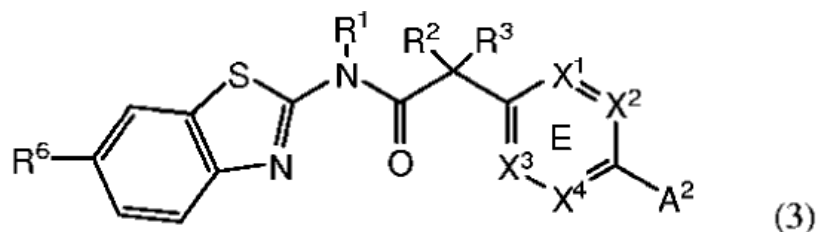


o un heteroarilo seleccionado del grupo:



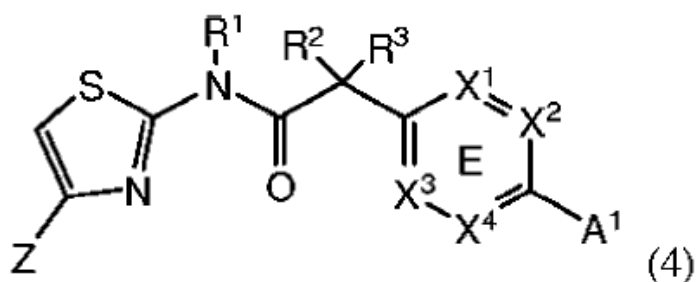
[0105] en el que cualquier heterociclo de A¹ y A² puede estar opcionalmente sustituido con -C(O)CH₃; R⁴, m, n y p son tal como se define en las descripción de la invención.

[0106] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (3):



[0107] en el que R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A^2 y R^6 son tal como se definen en el presente documento.

[0108] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (4):

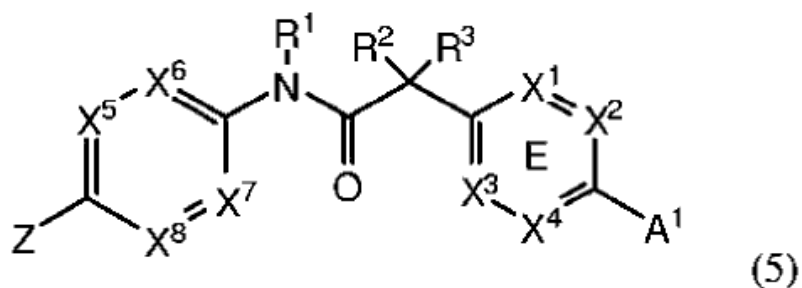


[0109] en el que R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , A^1 y Z son tal como se definen en la descripción de la invención.

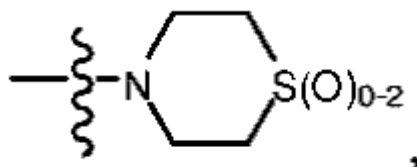
[0110] El anillo E puede ser fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con R^7 .

[0111] R^7 puede ser H, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado.

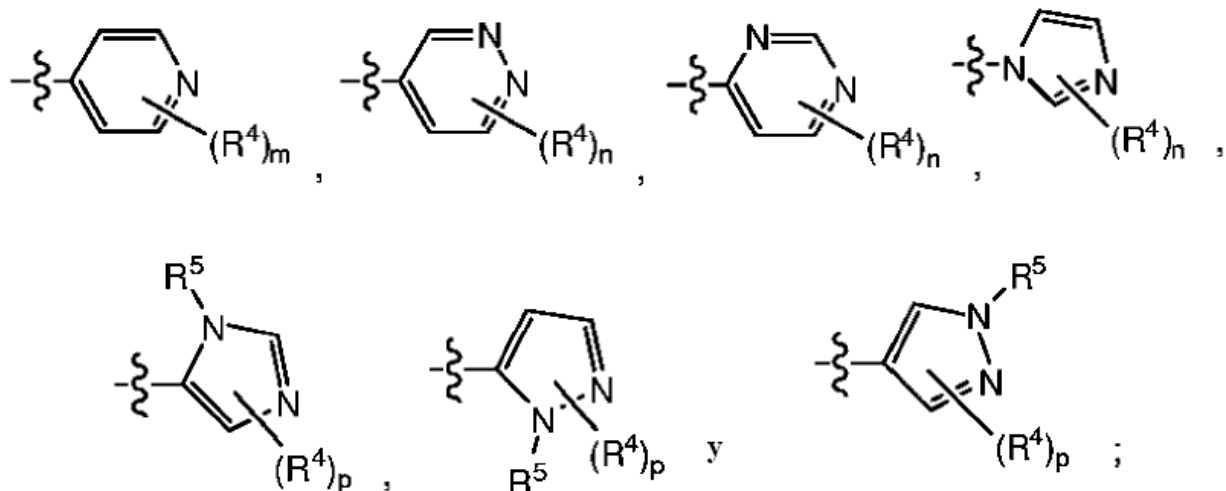
[0112] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (5):



[0113] en el que A^1 es piperazinilo sustituido con $-C(O)CH_3$,

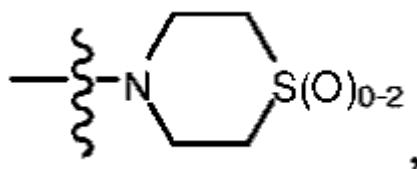


o seleccionado entre:

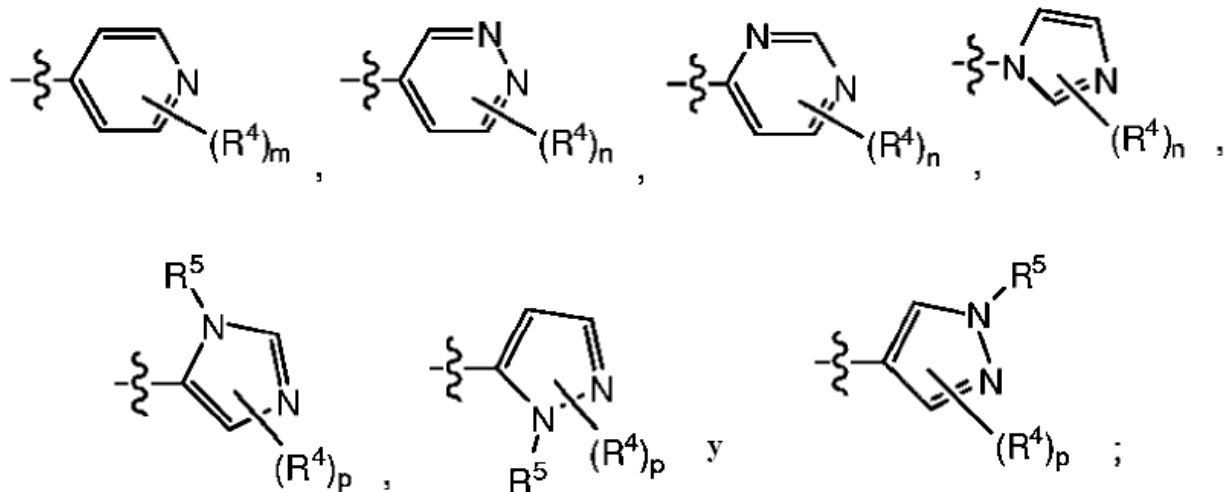


[0114] el anillo E es fenilo o uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y los otros son CR^7 ; uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CR^{11} ; Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo cada uno 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada uno de los cuales está sustituido con 1-2 grupos R^6 ; R^1 , R^2 y R^3 son H o alquilo C_{1-6} ; R^4 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)OR^{10}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; R^{10} es alquilo C_{1-6} o $-L-W$; L es un enlace o $(CR_2)_{14}$, en el que R es H o alquilo C_{1-6} ; W es cicloalquilo C_{3-7} ; R^7 y R^{11} son independientemente H, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado; y m, n y p son independientemente 0-2.

[0115] A^1 puede ser piperazinilo sustituido con $-C(O)CH_3$,



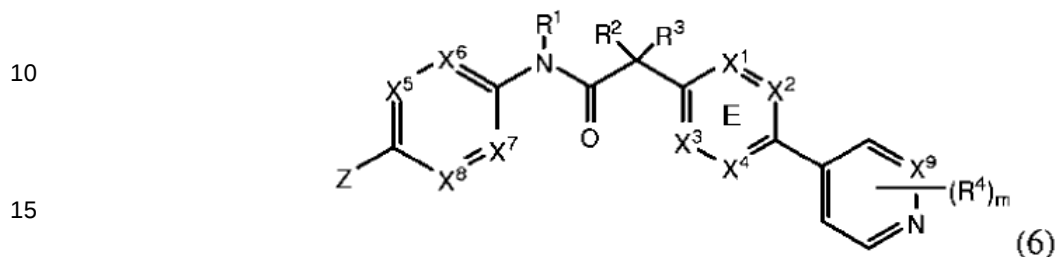
o seleccionado entre:



[0116] y m es 0-2; n es 0-2; y p es 0-1.

[0117] En algunos compuestos, uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y los otros son CR^7 .

5 [0118] En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (6):



20 [0119] en el que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan entre N y CR^7 ; uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CH; X^9 se selecciona entre N y CH; Z se selecciona entre fenilo, pirazinilo, piridinilo y piperazinilo; en el que cada fenilo, pirazinilo, piridinilo o piperazinilo de Z está opcionalmente sustituido con un grupo R^6 ; R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno; m es 1; R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y metilo; R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y $-C(O)R^{10}$; en el que R^{10} es metilo; y R^7 se selecciona entre hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

25 [0120] En algunos compuestos, R^1 , R^2 y R^3 son H; y R y R se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y $-C(O)CH_3$.

30 [0121] En cada una de las fórmulas anteriores, cualquiera de los átomos de carbono asimétricos puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R, S). Por tanto, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, por ejemplo, como enantiómeros o diastereoisómeros puros. En el presente documento también se describen posibles tautómeros de los compuestos de la invención.

35 [0122] En el presente documento también se describen todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como aquella en la que por lo menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica normalmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl e ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellas en las que está incorporado un isótopo radiactivo, tal como 3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de fármacos y/o distribución en el tejido sustrato.

45 [0123] En ejemplos particulares, se pueden utilizar isótopos 2H , 3H y ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como 2H puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como el aumento en la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. Las variaciones isotópicas de los compuestos tienen el potencial de cambiar el destino metabólico de un compuesto y/o crear pequeños cambios en las propiedades físicas, tales como la hidrofobicidad, y similares. La variación isotópica tiene el potencial de mejorar la eficacia y la seguridad, mejorar la biodisponibilidad y la semivida, alterar la unión a proteínas, cambiar la biodistribución, aumentar la proporción de metabolitos activos y/o reducir la formación de metabolitos reactivos o tóxicos.

55 [0124] En el presente documento también se describe un método de inhibición de la señalización de Wnt en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un antagonista de Wnt. La célula puede estar contenida en un mamífero, y la cantidad administrada puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. La inhibición de la señalización de Wnt puede dar lugar también a la inhibición del crecimiento de la célula. La célula puede ser una célula cancerosa.

60 [0125] La inhibición de la proliferación celular se mide usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un ensayo conveniente para la medición de la proliferación celular es el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-GloTM, que está comercialmente disponible de Promega (Madison, WI). Este ensayo determina el número de células viables en cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, que es una indicación de células metabólicamente activas. Véase Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88, patente de EE.UU. N ° 6.602.677. El ensayo puede llevarse a cabo en formato de 96 ó 384 pocillos, por lo que es susceptible de cribado de

alto rendimiento automatizado (HTS). Véase Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404. El procedimiento de ensayo implica la adición de un único reactivo (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas. Esto da lugar a la lisis celular y la generación de una señal luminiscente producida por una reacción de la luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células viables presentes en el cultivo. Los datos pueden ser registrados por un luminómetro o dispositivo de captura de imágenes con cámara CCD. La salida de la luminiscencia se expresa como unidades relativas de luz (RLU). La inhibición de la proliferación celular también puede medirse utilizando ensayos de formación de colonias conocidos en la técnica.

[0126] En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por Wnt en un mamífero que padece del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de Wnt. El trastorno puede ser un trastorno proliferativo celular asociado con la expresión de la actividad de señalización de Wnt anómalo, por ejemplo, un aumento. El trastorno puede resultar del aumento de la expresión de una proteína Wnt. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer asociado con diversos trastornos relacionados con HSC, tales como leucemias y diversos otros tipos de cáncer relacionados con la sangre, y cáncer relacionado con trastornos proliferativos neuronales, incluyendo tumores cerebrales, tales como gliomas, astrocitomas, meningiomas, schwannomas, tumores pituitarios, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), meduloblastomas, craneofaringioma, tumores de la región pineal, y cánceres de la piel, incluyendo el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas.

[0127] El tratamiento del trastorno proliferativo celular mediante la administración de un antagonista de Wnt da lugar a una reducción observable y/o medible o la ausencia de uno o más de los siguientes: reducción en el número de células cancerosas o ausencia de las células cancerosas; reducción en el tamaño del tumor; inhibición de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos, incluyendo la extensión del cáncer en el tejido blando y el hueso; inhibición de la metástasis tumoral; inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento del tumor; y/o alivio, hasta cierto punto, de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer específico; morbilidad y mortalidad reducidas, y mejora en la calidad de vida. En la medida en que el antagonista de Wnt pueda prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La reducción de estos signos o síntomas también se puede sentir por el paciente.

[0128] Los parámetros anteriores para evaluar el éxito del tratamiento y la mejora en la enfermedad son fácilmente medibles mediante procedimientos de rutina familiares para un médico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TDP) y/o la determinación de la tasa de respuesta (RR). La metástasis se puede determinar mediante pruebas de fases y mediante gammagrafía ósea y las pruebas de los niveles de calcio y otras enzimas para determinar la propagación a los huesos. También se puede realizar una tomografía computerizada para buscar la extensión a la pelvis y los nódulos linfáticos del área. Las radiografías de tórax y la medición de los niveles de enzimas hepáticas por métodos conocidos se utilizan para buscar metástasis en los pulmones y el hígado, respectivamente. Otros métodos de rutina para el control de la enfermedad incluyen la ecografía transrectal (TRUS) y la biopsia con aguja transrectal (TRNB). En una realización específica, la administración de Wnt antagonista disminuye la carga tumoral (por ejemplo, reduce el tamaño o gravedad del cáncer). En aún otra realización específica, la administración de antagonista de Wnt elimina el cáncer.

Farmacología y utilidad

[0129] En el presente documento también se describen composiciones y métodos para la modulación el mecanismo de señalización de Wnt. En el presente documento también se describen composiciones y métodos que inhiben la actividad de transducción de la señal de Wnt mediante la modulación de la activación del mecanismo de Wnt, de este modo, tratando, diagnosticando, previniendo, y/o mejorando trastornos relacionados con la señalización de Wnt.

[0130] El paradigma actual para el desarrollo de terapias para los trastornos relacionados con la señalización de Wnt se basa en el reconocimiento de β -cat o componentes del mecanismo de Wnt cascada abajo de β -cat. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la inhibición del componente de la interacción ligando-receptor extracelular es eficaz en la reducción de la tumorigenicidad, incluso cuando el suceso que inicia la señalización de Wnt puede haber ocurrido cascada abajo. Además, la transfección del receptor frizzled inoperante (ectodominio Frz7) en la línea celular de carcinoma (SK-CO-1) restauró un fenotipo de β -catenina normal. Esta línea celular tiene la señalización de Wnt activa debido a una mutación de APC +/- homocigótica. Dichas células tampoco mostraron la formación de tumores cuando se transfieren in vivo. Vincan et al, Differentiation 2005; 73: 142-153. Esto demuestra que la inhibición de la señalización de Wnt en el nivel extracelular puede regular por disminución la señalización de Wnt resultante de la activación de un componente intracelular del mecanismo de señalización de Wnt cascada abajo. Esto sugiere además que los inhibidores del mecanismo de señalización de Wnt se pueden usar en el tratamiento de cualquier trastorno mediado por Wnt, independientemente de la manera particular en la que la señalización de Wnt se ha activado.

Trastornos asociados con la actividad de señalización de Wnt

[0131] La desregulación del mecanismo de señalización de Wnt puede estar causada por mutaciones somáticas en genes que codifican varios componentes del mecanismo de señalización de Wnt. Por ejemplo, la actividad de señalización de Wnt anómalo se ha asociado con la sobreexpresión del ligando Wnt en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) [You et al., *Oncogene* 2004; 23: 6170-6174], la leucemia linfocítica crónica (CLL) [Lu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 3118-3123], el cáncer gástrico [Kim et al., *Exp. Oncol.* 2003; 25: 211-215; Saitoh et al., *Int. J. Mol. Med.* 2002; 9: 515-519], carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) [Rhee et al., *Oncogene* 2002; 21: 6598-6605], cáncer colorectal [Holcombe et al., *J. Clin. Pathol-Mol. Pathol.* 2002; 55: 220-226], cáncer de ovario [Ricken et al., *Endocrinology* 2002; 143: 2741-2749], carcinoma de células basales (BCC) [Lo Muzio et al., *Anticancer Res.* 2002; 22: 565-576] y cáncer de mama. Además, la reducción de varias moléculas reguladoras de ligando Wnt, tales como sFRP y WIF-1 se ha asociado con el cáncer de mama [Klopocki et al., *Int. J. Oncol.* 2004; 25: 641-649; Ugolini et al., *Oncogene* 2001; 20: 5810-5817; Wissmann et al., *J. Pathol* 2003; 201: 204-212], cáncer de vejiga [Stoehr et al., *Lab Invest.* 2004; 84: 465-478; Wissmann et al., *supra*], mesotelioma [Lee et al., *Oncogene* 2004; 23: 6672-6676], cáncer colorectal [Suzuki et al., *Nature Genet.* 2004; 36: 417-422; Kim et al., *Mol. Cancer Ther.* 2002; 1: 1355-1359; Caldwell et al., *Cancer Res.* 2004; 64: 883-888], cáncer de próstata [Wissman et al., *supra*], NSCLC [Mazieres et al., *Cancer Res.* 2004; 64: 4717-4720], y cáncer de pulmón [Wissman et al., *supra*].

[0132] La señalización de Wnt anómalo resultante de la sobreexpresión de varios componentes del complejo de receptores Frz-LRP también se ha asociado con ciertos cánceres. Por ejemplo, la sobreexpresión de LRP5 se ha asociado con osteosarcoma [Hoang et al., *Int. J. Cancer* 2004; 109: 106-111], mientras que la sobreexpresión de Frz se ha asociado con cánceres, tales como de próstata [Wissmann et al., *supra*], HNSCC [Rhee et al., *Oncogene* 2002; 21: 6598-6605], colorectal [Holcombe et al., *supra*], cáncer de ovario [Wissman et al., *supra*], de esófago [Tanaka et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 10164-10169] y gástrico [Kirikoshi et al., *Int. J. Oncol.* 2001; 19: 111-115]. Adicionalmente, la sobreexpresión de los componentes del mecanismo de señalización de Wnt, tales como Dishevelled, se ha asociado con cánceres, tales como de próstata [Wissman et al., *supra*], de mama [Nagahata et al., *Cancer Sci.* 2003; 94: 515-518], mesotelioma [Uematsu et al., *Cancer Res.* 2003; 63: 4547-4551] y cervical [Okino et al., *Oncol Rep.* 2003; 10: 1219-1223]. La sobreexpresión de Frat-1 se ha asociado con cánceres, tales como pancreático, de esófago, cervical, de mama y gástrico. [Saitoh et al., *Int. J. Oncol.* 2002; 20: 785-789; Saitoh et al., *Int. J. Oncol* 2001; 19: 311-315]. Las mutaciones en la pérdida de función (LOF) de axin se han asociado con el cáncer hepatocelular [Satoh et al., *Nature Genet.* 2000; 24: 245-250; Taniguchi et al., *Oncogene* 2002; 21: 4863-4871] y el meduloblastoma [Dahmen et al., *Cancer Res.* 2001; 61: 7039-7043; Yokota et al., *Int. J. Cancer* 2002; 101: 198-201].

[0133] Además, se han asociado una multitud de cánceres con la activación de β -catenina a través de la alteración del "complejo de degradación", tal como las mutaciones de ganancia de funciones en β -catenina o las mutaciones de pérdida de funciones en APC. Una reducción en la degradación de β -catenina da lugar a mayores cantidades de β -catenina funcional en la célula, que, a continuación, causa una mayor transcripción de los genes diana, dando lugar a una proliferación celular anómalo. Por ejemplo, las mutaciones en el gen que codifica la β -catenina (es decir, CTNNB1) se ha asociado con cánceres, tales como cáncer gástrico [Clements et al., *Cancer Res.* 2002; 62: 3503-3506; Park et al., *Cancer Res.* 1999; 59: 4257-4260], colorectal [Morin et al., *Science* 1997; 275: 1787-1790; Ilyas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 10330-10334], carcinoide intestinal [Fujimori et al., *Cancer Res.* 2001; 61: 6656-6659], ovario [Sunaga et al., *Genes Chrom. Cancer* 2001; 30: 316-321], adenocarcinoma pulmonar [Sunaga et al., *supra*], endometrio [Fukuchi et al., *Cancer Res.* 1998; 58: 3526-3528; Kobayashi et al., *Japan. J. Cancer Res.* 1999; 90: 55-59; Mirabelli-Primdahl et al., *Cancer Res.* 1999; 59: 3346-3351], hepatocelular [Satoh et al., *supra*; Wong et al., *Cancer* 2001; 92: 136-145], hepatoblastoma [Koch et al., *Cancer Res.* 1999; 59: 269-273], meduloblastoma [Koch et al., *Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449], pancreático [Abraham et al., *Am. J. Pathol* 2002; 160: 1361-1369], tiroides [Garcia-Rostan et al., *Cancer Res.* 1999; 59: 1811-1815; Garcia-Rostan et al., *Am. J. Pathol* 2001; 158: 987-996], próstata [Chesire et al., *Prostate* 2000; 45: 323-334; Voeller et al., *Cancer Res.* 1998; 58: 2520-2523], melanoma [Reifenberger et al., *Int. J. Cancer* 2002; 100: 549-556], pilomatricoma [Chan et al., *Nature Genet.* 1999; 21: 410-413], tumor de Wilms [Koesters et al., *J. Pathol* 2003; 199: 68-76], pancreatoblastomas [Abraham et al., *Am. J. Pathol* 2001; 159: 1619-1627], liposarcomas [Sakamoto et al., *Arch. Pathol. Lab Med.* 2002; 126: 1071-1078], angiofibromas nasofaríngeos juveniles [Abraham et al., *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 1073-1078], desmoide [Tejpar et al., *Oncogene* 1999; 18: 6615-6620; Miyoshi et al., *Oncol. Res.* 1998; 10: 591-594], sarcoma sinovial [Saito et al., *J. Pathol* 2000; 192: 342-350]. Aunque las mutaciones de pérdida de función se han asociado con cánceres, tales como colorectal [Fearon et al., *Cell* 1990; 61: 759-767; Rowan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 3352-3357], melanoma [Reifenberger et al., *Int. J. Cancer* 2002; 100: 549-556], Rubinfeld et al., *Science* 1997; 275: 1790-1792], meduloblastoma [Koch et al., *Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449; Huang et al., *Am. J. Pathol* 2000; 156: 433-437] y desmoides [Tejpar et al., *Oncogene* 1999; 18: 6615-6620; Alman et al., *Am J. Pathol.* 1997; 151: 329-334].

[0134] Otros trastornos asociados con una señalización de Wnt anómalo incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de riñón poliquístico, diabetes, esquizofrenia, enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, enfermedades proliferativas no oncogénicas y enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer.

Señalización de Wnt anómalo en cánceres y leucemia

[0135] La activación anómalo del mecanismo de Wnt, a través de la estabilización de β -catenina, juega un papel central en la tumorigénesis para muchos carcinomas colorrectales. Se estima que el 80% de los carcinomas colorrectales (CRC) albergan mutaciones inactivantes en la APC represora de tumores, lo que permite la señalización de Wnt ininterrumpida. Además, existen crecientes evidencias que sugieren que la activación del mecanismo de Wnt puede estar implicada en el melanoma, cáncer de mama, hígado, pulmón, cáncer gástrico, y otros tipos de cáncer.

[0136] La activación no regulada del mecanismo de señalización de Wnt es también un precursor para el desarrollo de la leucemia. Existe una evidencia experimental que apoya el crecimiento oncogénico de linajes mieloides y linfoides dependiente de la señalización de Wnt. La señalización de Wnt se ha implicado en la regulación de las formas crónica y aguda de la leucemia mieloide. Los progenitores de granulocitos y macrófagos (GMP) de los pacientes con leucemia mieloide crónica y células de crisis blástica de pacientes resistentes a la terapia muestran una señalización de Wnt activada. Además, la inhibición de β -catenina a través de la expresión ectópica de Axin disminuye la capacidad de resiembra de las células leucémicas in vitro, lo que sugiere que los precursores de la leucemia mielógena crónica dependen de la señalización de Wnt para el crecimiento y la renovación. La sobreexpresión de Wnt también provocó que las células GMP adquirieran propiedades similares a las células madre de autorenovación a largo plazo, apoyando la hipótesis de que la señalización de Wnt es importante para el desarrollo normal de los linajes de sangre, pero que los resultados anómalos de señalización de Wnt dan lugar a la transformación de células progenitoras.

[0137] Estudios recientes también sugieren que las neoplasias linfoides también pueden estar influidas por la señalización de Wnt. Wnt-16 se sobreexpresa en líneas celulares de células pre-B de leucemia que contienen la translocación E2A-PBX, lo que sugiere que la actividad de Wnt autocrina puede contribuir a la oncogénesis. McWhirter, et al, Proc. Acad. Sci. USA. 96: 11.464 a 11.469 (1999). El papel de la señalización de Wnt en el crecimiento y la supervivencia de los progenitores de células B normales apoya aún más esta idea. Reya et al, Immunity 13: 15-24 (2000); Ranheim y otros, Blood 105: 2487-2494 (2005). También se ha propuesto la dependencia autocrina de Wnt para la regulación del crecimiento del mieloma múltiple, un cáncer de las células B terminalmente diferenciadas. Derksen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 6.122-6.127 (2004). También se observó que los mielomas primarios y las líneas celulares de mieloma se expresaban de forma estabilizada (es decir, independiente del complejo de degradación). Aunque no había mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, la sobreexpresión de varios componentes, incluyendo Wnt-5 bis y Wnt-10B, sugieren que la dependencia del tumor y la autorenovación del cáncer no depende necesariamente de las mutaciones que aparecen en los componentes del mecanismo de señalización de Wnt, sino únicamente de la activación constitutiva del propio mecanismo.

[0138] La transición de células madre pluripotentes autorenovables a progenitores mieloides se acompaña de la regulación por disminución de la señalización de Wnt. Reya et al., Nature 423: 409-414 (2003). Del mismo modo, la expresión estable de β -catenina en progenitores linfoides restauró múltiples opciones de diferenciación, aunque dichas células carecían de marcadores típicamente asociados con cualquiera de los tipos de células. Baba et al, Inmunidad 23: 599-609 (2005).

Señalización de Wnt anómalo en trastornos neuronales

[0139] También se ha observado que la activación de la señalización de Wnt a través de β -catenina puede aumentar el ciclado y la expansión de progenitores neuronales, y que la pérdida de tal señalización puede dar lugar a una pérdida de compartimiento de progenitores. Chenn et al., Science 297: 365-369 (2002); Zechner et al, Dev. Biol. 258: 406-418 (2003). Así como la activación normal de la señalización de Wnt puede promover la autorenovación de células madre neuronales, la activación del mecanismo de Wnt anómalo puede ser tumorigénica en el sistema nervioso. La evidencia experimental que apoya esta conclusión es el descubrimiento de que el meduloblastoma, un tumor cerebral pediátrico del cerebelo, contiene mutaciones en β -catenina y Axin, lo que sugiere que los meduloblastomas surgen a partir de progenitores primitivos que se transforman en respuesta a la señalización de Wnt incontrolada. Zurawel et al., Cancer Res. 58: 896-899 (1998); Dahmen et al, Cancer Res. 61: 7039-7043 (2001); Baeza et al, Oncogene 22: 632-636 (2003). Por lo tanto, se sugiere firmemente que la inhibición de la señalización de Wnt por los antagonistas de Wnt de la invención puede ser un agente terapéutico eficaz en el tratamiento de diversos trastornos proliferativos neuronales, incluyendo tumores cerebrales, tales como gliomas, astrocitomas, meningiomas, schwannomas, tumores pituitarios, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), meduloblastomas, craneofaringioma, tumores de la región pineal, y neurofibromatosis no cancerosos.

Señalización de Wnt en células madre hematopoyéticas

[0140] Las células madre hematopoyéticas dan lugar a las células de la sangre adultas del sistema circulatorio en un proceso de células progenitoras ligadas al linaje a partir de células madre hematopoyéticas multipotenciales (HSC). También es evidente que la señalización de Wnt contribuye a la autorenovación y mantenimiento de las HSC, y que la señalización de Wnt disfuncional es responsable de varios trastornos que resultan de las HSC, tales como

leucemias y diversos otros tipos de cáncer relacionados con la sangre. Reya et al., Nature 434: 843-850 (2005); Baba et al, Immunity 23: 599-609 (2005); Jamieson et al, N. Engl.J. Med. 351 (7): 657-667 (2004). La señalización de Wnt se reduce normalmente a medida que las células madre se convierten en células progenitoras mieloides comprometidas. Reya et al., Nature 423: 409-414 (2003).

[0141] No sólo los propios ligados Wnt son producidos por HSC, sino también la señalización de Wnt está activa, lo que sugiere la regulación autocrina o paracrina. Rattis et al., Curr. Opin. Hematol.11: 88-94 (2004); Reya et al., Nature 423: 409-414 (2003). Adicionalmente, tanto β -catenina como Wnt3a promueven la autorenovación de las HSC y células progenitoras murinas, mientras que la aplicación de Wnt-5A a progenitores hematopoyéticos humanos promueve la expansión de células progenitoras no diferenciadas in vitro. Reya et al., Supra.; Willert et al., Nature 423: 448-452 (2003); Van Den Berg et al., Blood 92: 3189-3202 (1998).

[0142] Además de las HSC, es evidente que las células madre embrionarias, células madre epidérmicas y células madre epiteliales son sensibles o dependientes de la señalización de Wnt para el mantenimiento en un estado proliferante no diferenciado. Willert et al, supra.; Korinek et al, Nat. Genet. 19: 379-383 (1998); Sato et al., Nat. Med. 10: 55-63 (2004); Gat et al, Cell 95: 605-614 (1998); Zhu et al, Development 126: 2285-2298 (1999). Por lo tanto la inhibición de la señalización de Wnt con los antagonistas de Wnt de la presente invención puede ser un agente terapéutico en el tratamiento de trastornos resultantes de hematopoyesis disfuncionales, tales como leucemias y diversos tipos de cáncer relacionados con la sangre, tales como leucemias aguda, crónica, linfocítica y mielógena, síndrome mielodisplásico y trastornos mieloproliferativos. Estos incluyen mieloma, linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin) anemia crónica y no progresiva, deficiencias de células sanguíneas progresivas y sintomáticas, policitemia vera, trombocitemia esencial o primaria, mielofibrosis idiopática, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma de células del manto, linfoma de células T cutáneas, macroglobinemia de Waldenstrom.

Señalización de Wnt en el envejecimiento

[0143] El mecanismo de señalización de Wnt también puede jugar un papel crítico en el envejecimiento y trastornos relacionados con la edad. Como se informó en Brack AS, et al., Science, 317 (5839): 807-10 (2007), se observó que las células madre de músculo de ratones de edad avanzada se convertían de un linaje miogénico a un linaje fibrogénico a medida que empezaban a proliferar. Esta conversión se asocia con un aumento en la actividad canónica del mecanismo de señalización de Wnt en células progenitoras miogénicas de edad avanzada y puede suprimirse por los inhibidores de Wnt. Además, los componentes del suero de ratones de edad avanzada se unen a las proteínas Frizzled y pueden ser responsables de la señalización de Wnt elevada en células de edad avanzada. La inyección de Wnt3A en músculo joven regenerativo redujo la proliferación regeneración y aumentó la deposición de tejido conectivo.

[0144] El mecanismo de señalización de Wnt se ha implicado además en el proceso de envejecimiento en estudios que utilizan el modelo de ratón Klotho de envejecimiento acelerado en el que se determinó que la proteína Klotho interactuaba físicamente e inhibía proteínas Wnt. Liu H, et al., Science, 317 (5839) :803-6 (2007). En un modelo de cultivo celular, la interacción de Wnt-Klotho dio lugar a la supresión de la actividad biológica de Wnt mientras que los tejidos y órganos de animales deficientes en Klotho mostraron evidencias de un aumento de la señalización de Wnt.

Administración y composiciones farmacéuticas

[0145] En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sean solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, se indican resultados satisfactorios de obtención sistémica en dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de principio activo.

[0146] Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio.

[0147] Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o

polietilenglicol; para los comprimidos, junto con c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragamayth, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y si se desea, d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes, y/o e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se pueden preparar supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

[0148] Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, pueden ser soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

[0149] Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden producirse efectos sinérgicos cuando se utiliza un compuesto de la invención en combinación con un agente quimioterapéutico. Cuando los compuestos de la invención se administran conjuntamente con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados, naturalmente, variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que está siendo tratada y así sucesivamente.

[0150] La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Procesos para fabricar compuestos descritos en el presente documento

[0151] En general, los compuestos que tienen la Fórmula (1) se pueden preparar siguiendo uno cualquiera de los métodos de síntesis descritos en los ejemplos, infra. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, pueden protegerse para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (véase, por ejemplo, TW Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991). Los grupos salientes adecuados para utilizar en los métodos de síntesis descritos incluyen grupos salientes de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo), y otros grupos salientes convencionales dentro del conocimiento de los expertos en la materia.

[0152] Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización (presente como solvatos). Las sales se pueden convertir normalmente a compuestos en forma libre, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrógeno carbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, tales como carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc). En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y éstos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres debe entenderse como refiriéndose también a las sales correspondientes, según sea apropiado.

[0153] Las sales de compuestos con un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida per se. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (1), (2), (3), (4) ó (5) pueden por lo tanto obtenerse mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento se pueden formar, por ejemplo, como sales de adición de ácidos, con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula (1), (2), (3), (4) ó (5) con un átomo de nitrógeno básico.

[0154] Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílico, fosfórico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, adípico ácido, ácido

pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- ó 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otro ácidos orgánicos protónicos, tales como ácido ascórbico. Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, se emplean sólo sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en forma de preparaciones farmacéuticas).

[0155] Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de compuestos descritos en el presente documento mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.

[0156] Los derivados de profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos la materia (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4 , p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

[0157] Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante medios conocidos por los expertos en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[0158] Los compuestos de la invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de separación ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La separación de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o mediante el uso de complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante cristalización fraccionada, cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. A continuación, el enantiómero ópticamente puro se recupera junto con el agente de separación, mediante cualquier medio práctico que no daría lugar a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la separación de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[0159] En resumen, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante un proceso tal como se describe en los ejemplos; y

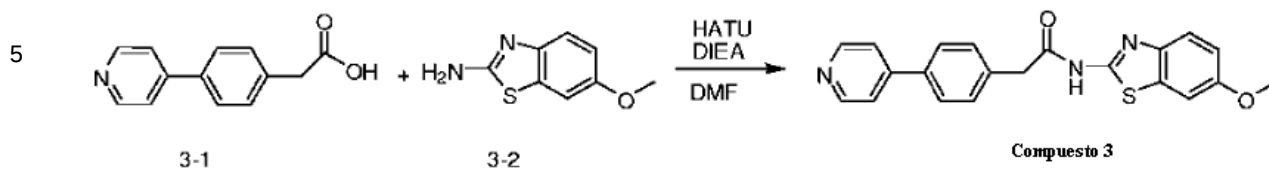
- (a) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma no de sal;
- (c) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- (e) separar opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (f) opcionalmente convertir un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (g) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

[0160] Siempre que la producción de los materiales de partida no se describa particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse análogamente a métodos conocidos en la técnica o tal como se describe en los Ejemplos a continuación. Un experto en la materia entenderá que las transformaciones anteriores son sólo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que, de manera similar, se pueden utilizar otros métodos bien conocidos. La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante el siguiente ejemplo y los ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención y otros compuestos descritos en el presente documento.

Ejemplo 1

N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (3)

[0161]

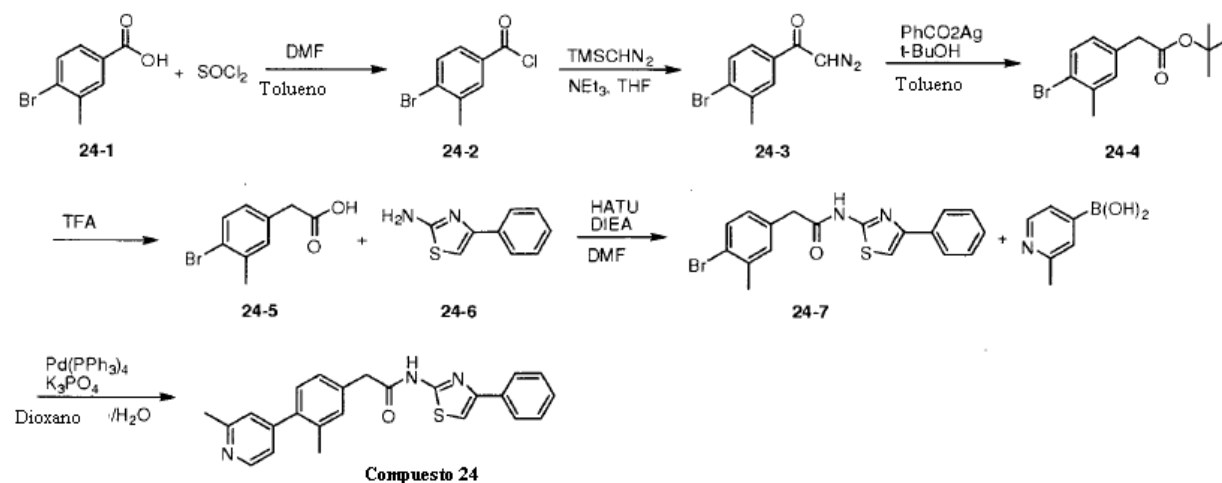


[0162] A una mezcla de ácido 2-(4-(piridin-4-il)fenil)acético 3-1 (45 mg, 0,21 mmol), 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina 3-2 (36 mg, 0,20 mmol), y DIEA (32 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 mL) bajo agitación se añadió HATU (84 mg, 0,22 mmol). La solución se agitó durante 2 horas antes de someterse a HPLC de fase inversa para purificación para producir el compuesto 3 como un sólido blanco. MS m/z 376,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.70(m, 2H), 7.87(m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.72(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.63(d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.58(m, 2H), 7.11(dd, 1H, J1=8.8 Hz, J2 = 2.4Hz), 3.96(s, 2H), 3.86(s, 3H)

Ejemplo 2

2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-feniltiazol-2-il)acetamida (24)

[0163]



[0164] Etapa 1: A una suspensión de ácido 3-metil-4-bromobenzoico 24-1 (2,15 g, 10 mmol) en tolueno (15 mL, anhidro) se añadieron SOCl₂ (1,4 mL, ~ 1,9 eq) y 3 gotas de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se puso a reflujo 2 horas con agitación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (25 mL, anhidro) y a continuación se añadieron a 0°C NEt₃ (2,2 mL) y TMSCHN₂ (8,2 mL x 2,0 M en hexanos). Después de 12 horas de agitación, la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir el intermedio crudo 24-3. Este intermedio crudo se añadió en porciones pequeñas a una solución a reflujo de NEt₃ (4,2 mL), PhCO₂Ag (0,70 g) en t-butanol (50 mL) y tolueno (20 mL) con agitación. Después de 1 hora de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió carbón en polvo activado a la mezcla de reacción que a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secarse sobre Na₂SO₄, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con DCM-EtOAc (30:1) como eluyente para producir el éster terc-butílico 24-4.

[0165] Etapa 2: Se disolvió el éster 24-4 (810 mg, 2,84 mmol) en DCM (16 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente DCM y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y esta solución orgánica se extrajo con una solución de Na₂CO₃ (acuosa al 10%, 50 mL). La fase acuosa se acidificó con una solución de HCl hasta pH 2 y el precipitado se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Después de esto, se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente orgánico se evaporó para producir el ácido 24-5.

[0166] Etapa 3: A una mezcla de compuesto 24-5 (92 mg, 0,4 mmol), 4-fenilo-2-aminotiazol 24-6 (76 mg, 0,44 mmol) y HATU (167 mg, 0,44 mol) en DMF (1,6 mL) se añadió DIEA (100 uL, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

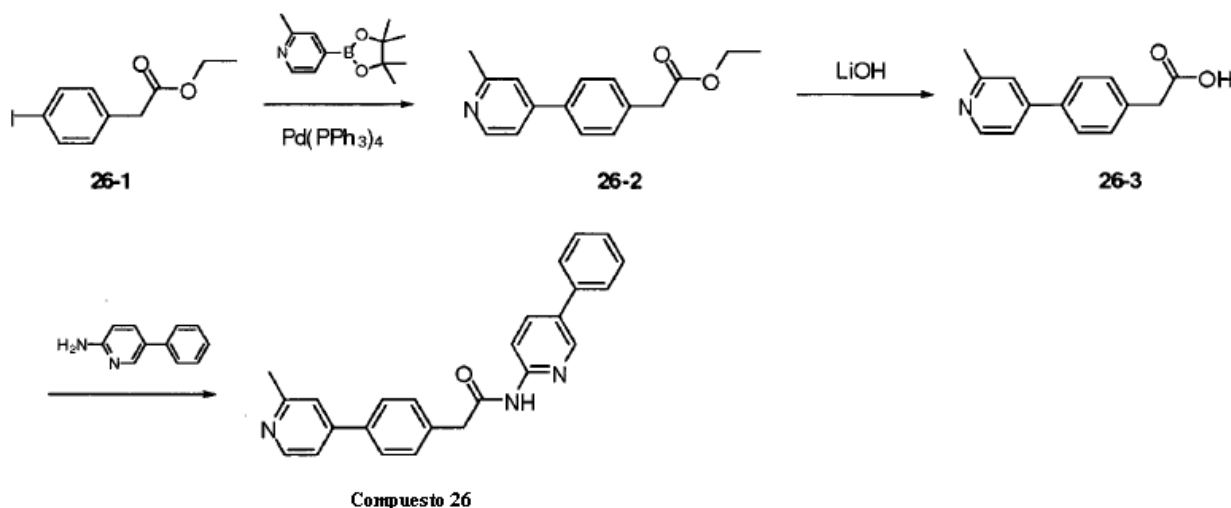
ambiente durante la noche. A continuación, se redistribuyó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto 24-7.

[0167] Etapa 4: Se agitó a 96°C durante la noche una mezcla de compuesto 24-7 (33 mg, 0,085 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (23 mg, 0,17 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,8 mg, 0,0085 mmol) y K_3PO_4 (36 mg, 0,17 mmol) en dioxano (0,6 mL) y agua (0,06 mL) bajo argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y la solución orgánica se lavó con agua (50 mL X 2) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación, el residuo obtenido se sometió a HPLC de fase inversa para producir el compuesto 24 como un sólido blanco. MS m/z 400,14 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.58(s, 1H), 8.56(d, 1H, J=5.6Hz), 7.92(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.36(m, 1H), 7.33(m, 4H), 7.24(d, 1H, J = 8.0Hz), 3.83(s, 2H), 2.56(s, 3H), 2.27(s, 3H).

Ejemplo 3

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida (26)

[0168]



[0169] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,2 g, 10 mmol), 2-(4-yodofenil)acetato de etilo 26-1 (2,9 g, 10 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,231g, 0,2 mmol), tolueno (30 mL), etanol (10 mL) y Na_2CO_3 2 M (10 mL). La mezcla de reacción se gasó con nitrógeno y se agitó a 90°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en 200 mL acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y a continuación se llevó a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano para producir 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo 26-2 como un aceite. MS m/z 256,1 (M + 1).

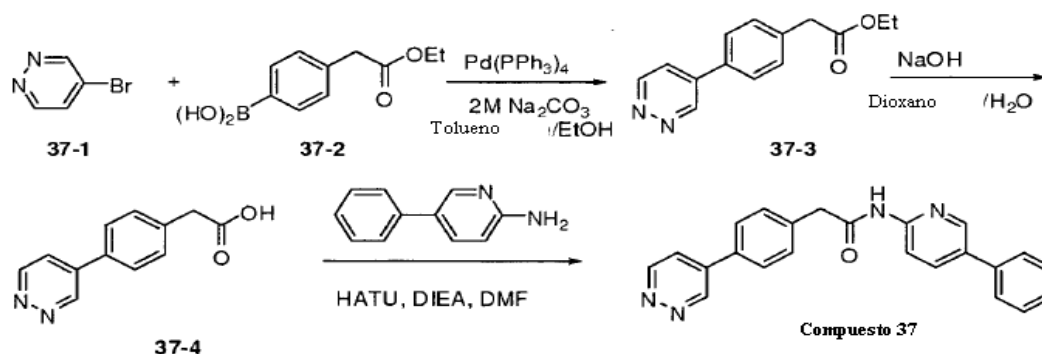
[0170] Etapa 2: Se agitó a 60°C durante 1 hora una mezcla de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo 26-2 (1,81 g, 7,1 mmol), LiOH (0,17 g, 7,1 mmol) en THF (30 mL), metanol (10 mL) y H_2O (10 mL). Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N a 0°C y a continuación se llevó a sequedad mediante rotavapor para producir ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 228,1 (M + 1).

[0171] Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (50 mg, 0,2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (114 mg, 0,3 mmol) en 1,5 mL de DMF se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 104 mL, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 26 como un sólido blanco. MS m/z 380,17 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 1.084(s, 1H), 8.60(d, 1H, J = 2.4Hz), 8.42(d, 1H, J = 6.4Hz), 8.10(d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.04(dd, 1H, J1 = 8.8Hz, J2 = 2.4 Hz), 7.70(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.44(m, 5H), 7.33(m, 1H), 3.76(s, 2H), 2.46(s, 3H).

Ejemplo 4

N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida (37)

[0172]



[0173] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron ácido 4-(2-etoxi-2-oxoetil)feniloborónico 37-2 (310 mg, 1,5 mmol), 4-bromopiridazina 37-1 (158 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,1 mmol), tolueno (4 mL), etanol (1 mL) y Na₂CO₃ 2 M (1,5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano para producir e-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de etilo 37-3 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 243,1 (M + 1)

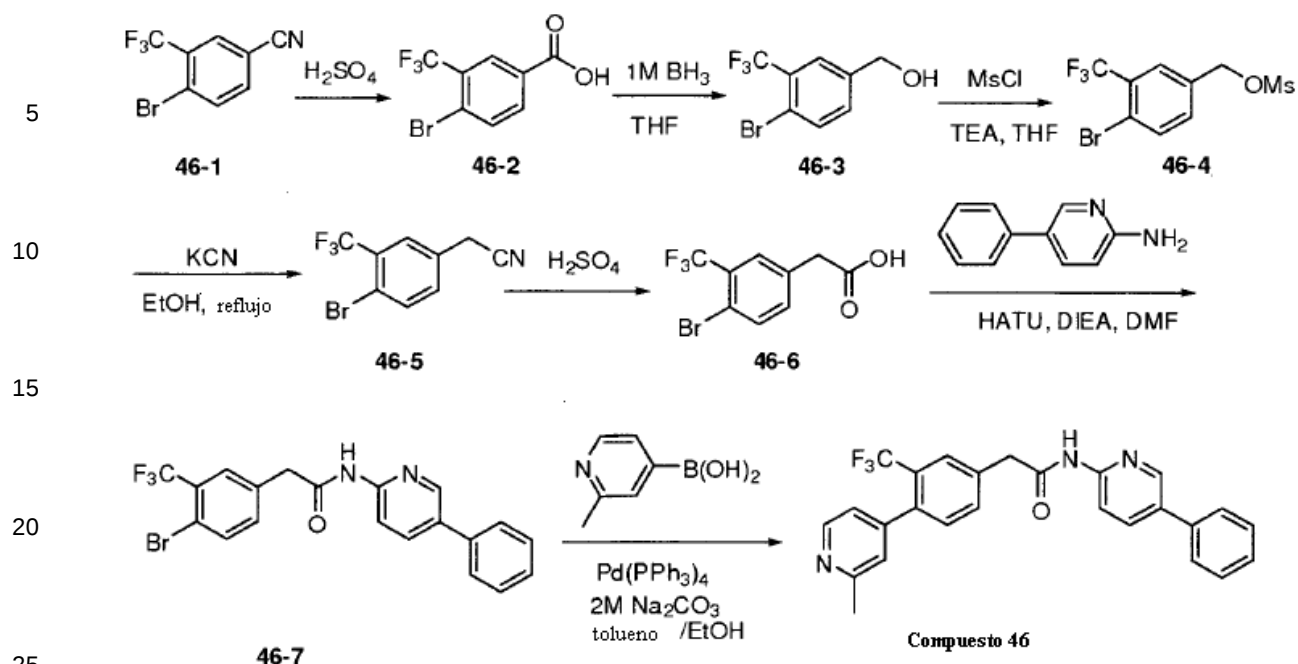
[0174] Etapa 2: Se mezclaron 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de etilo 37-3 (150 mg, 0,62 mmol) y NaOH (120 mg, 3 mmol) en dioxano (1,5 mL) y H₂O (1,5 mL) y se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se trató con una solución acuosa de HCl 1 N hasta pH 1, y se llevó a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para producir ácido 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acético 37-4 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 215,1 (M + 1)

[0175] Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acético 37-4 (43 mg, 0,2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (117 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (104 mL, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida 37 como un sólido blanco. MS m/z 367,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 9.45-9.44 (m, 1H), 9.22 (dd, 1H, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 11.2 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.92 (dd, 1H, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.85 (s, 2H).

Ejemplo 5

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida (46)

[0176]



[0177] Etapa 1: A un matraz que contenía 3-trifluorometil-4-bromobenzonitrilo 46-1 (5,0 g, 20 mmol) se añadieron agua (20 mL) y gota a gota ácido sulfúrico concentrado (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano (150 mL) y agua (100 mL). La mezcla se neutralizó con carbonato de sodio en polvo hasta pH 9. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se llevaron a sequedad mediante rotavapor para producir ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico 46-2 como un sólido blanco. MS m/z 269,1 ($M + 1$)

[0178] Etapa 2: A una solución de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico 46-2 (1,35 g, 5 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente a 0°C $\text{BH}_3\text{-THF}$ 1M en THF (20 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua a 0°C . Se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se concentró. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para producir (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol 46-3 como un sólido blanco. MS m/z 237,1 ($M + 1$)

[0179] Etapa 3: A una solución de (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)metanol 46-3 (956 mg, 3,75 mmol) y trietilamina (455 mg, 4,5 mmol) en THF (9 mL) se añadió lentamente a 10°C una solución de cloruro de metanosulfonilo (430 mg, 3,75 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con etil éter. El filtrado se evaporó hasta metanosulfonato de 4-bromo-3-(trifluorometil)bencilo 46-4 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 233,1 ($M + 1$)

[0180] Etapa 4: A una solución de metanosulfonato de 4-bromo-3-(trifluorometil)bencilo 46-4 (1,295 g, 3,75 mmol) en etanol (10 mL) se añadió una solución de cianuro de potasio (364 mg, 5,6 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a sequedad para producir 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo 46-5 como un aceite marrón oscuro, que se utilizó para la siguiente etapa directamente. MS m/z 264,1 ($M + 1$)

[0181] Etapa 5: A un matraz que contenía 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo 46-5 (880 mg, 3,3 mmol) se añadieron agua (4,5 mL) y ácido sulfúrico concentrado gota a gota (4,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La solución resultante se neutralizó con carbonato de sodio en polvo hasta pH 12, se trató con una solución acuosa de HCl 1N hasta pH alrededor de 2, y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se llevaron a sequedad mediante rotavapor para producir ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético 46-6 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 283,1 ($M + 1$)

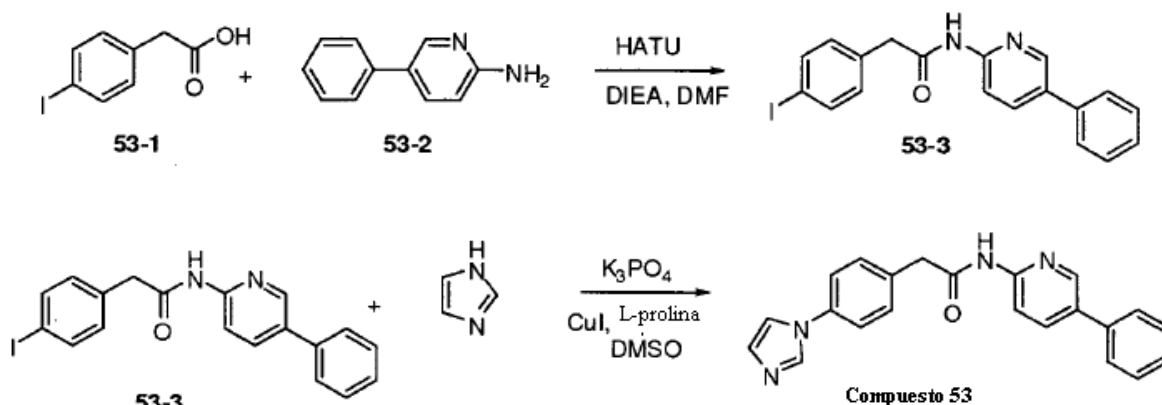
[0182] Etapa 6: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético 46-6 (71 mg, 0,25 mmol), 5-fenilopiridin-2-amina (64 mg, 0,38 mmol) y HATU (148 mg, 0,38 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (125 mL, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para producir 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida 46-7 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 435,2 (M + 1)

[0183] Etapa 7: A un tubo sellado se añadieron 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida 46-7 (73 mg, 0,17 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (35 mg, 0,255 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,017 mmol), tolueno (0,8 mL), etanol (0,2 mL) y Na_2CO_3 2 M (0,5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida 46 como un sólido blanco. MS m/z 448,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8.48-8.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (dd, 1H, J1 = 8.4 Hz, J2 = 2.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J1 = 8.0 Hz, J2 = 1.2 Hz), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.86 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

Ejemplo 6

2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida (53)

[0184]



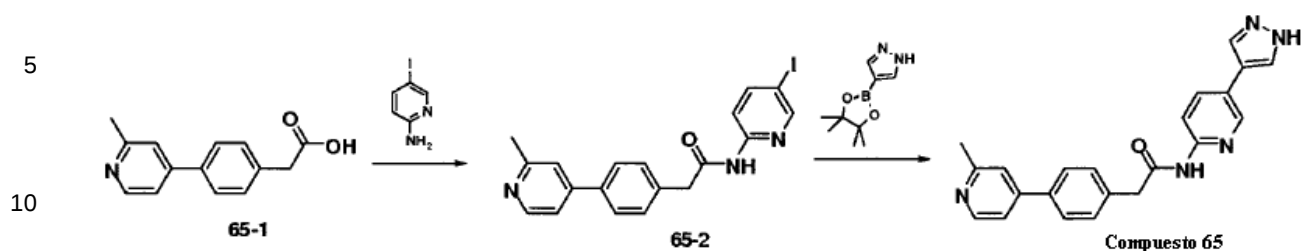
[0185] Etapa 1: A una solución de ácido 2-(4-yodofenil)acética 53-1 (816 mg, 3,14 mmol), 5-fenilopiridin-2-amina 53-2 (534mg, 3,14 mmol) y HATU (1,19 g, 3,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (1,57 mL, 9,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para producir 2-(4-yodofenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida 53-3 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 415,2 (M + 1)

[0186] Etapa 2: Se agitó bajo una atmósfera de argón seco a 100°C durante 10 horas una mezcla de 2-(4-yodofenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida 53-3 (41 mg, 0,1 mmol), imidazol (10 mg, 0,15 mmol), fosfato de potasio (41 mg, 0,3 mmol), CuI (2 mg, 0,01 mmol) y L-prolina (2,3 mg, 0,02 mmol) en DMSO (0,5 mL). El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-fenilopiridin-2-il)acetamida 53 como un sólido blanco. MS m/z 355,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8.47-8.46 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, J1 = 16.8 Hz, J2 = 2.4 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.83 (s, 2H).

Ejemplo 7

N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (65)

[0187]



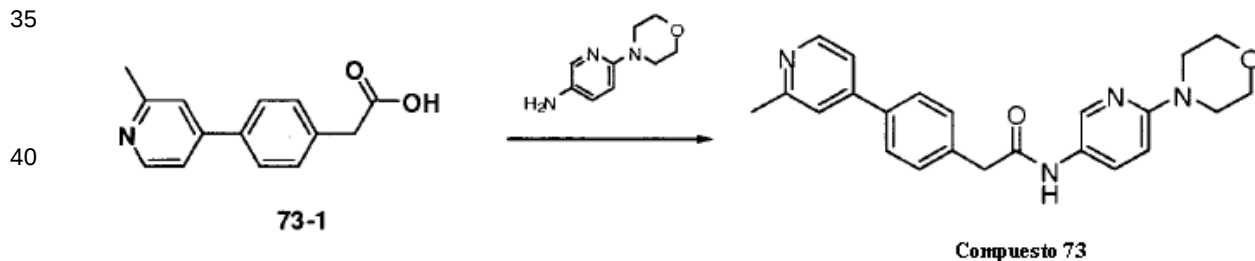
[0188] Etapa 1: A una solución de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 65-1 (300 mg, 1,3 mmol), 5-yodopiridin-2-amina (344 mg, 1,6 mmol) y HATU (590 mg, 1,6 mmol) en DMF (8 mL) se añadió DIEA (503 mg, 3e9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y a continuación una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Se extrajo el disolvente y el crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para producir N-(5-yodopiridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 65-2 como un sólido blanquecino. MS m/z 430,1 (M+1).

[0189] Etapa 2: Se mezcló N-(5-yodopiridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 65-2 (20 mg, 0,046 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (13,5 mg, 0,07 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) en tolueno (3 mL)/etanol (1 mL)/Na₂CO₃ (2 M, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 10 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se disolvió en DMSO. La sal inorgánica se extrajo mediante filtración. El crudo de producto en DMSO se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 65 como un sólido blanquecino. MS m/z 370,2 (M+1).

Ejemplo 8

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)acetamida (73)

[0190]

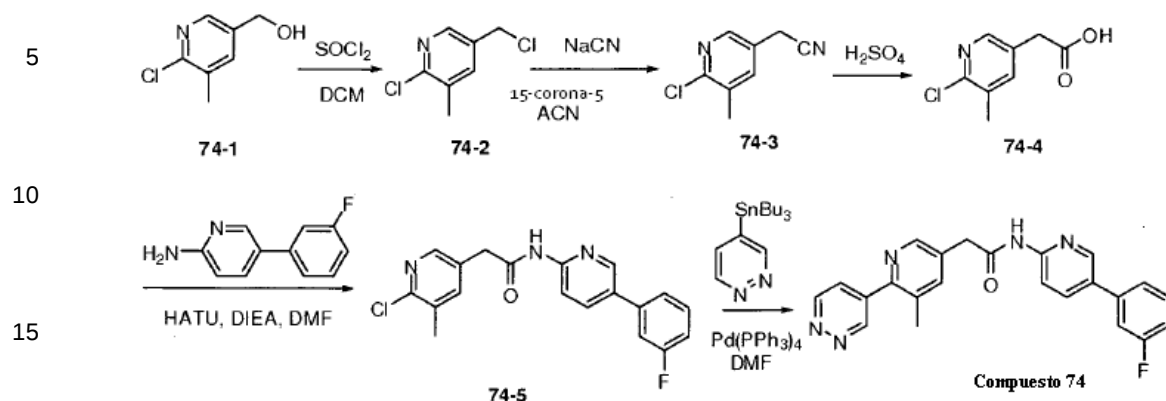


[0191] A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 73-1 (40 mg, 0,18 mmol), 6-morfolinopiridin-3-amina (40 mg, 0,22 mmol) y HATU (80 mg, 0,21 mmol) en 2 mL DMF se añadió DIEA (104 mL, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título 73 como un sólido blanco. MS m/z 389,19 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ11.30(s, 1H), 8.82(d, 1H, J = 6.4Hz), 8.57(d, 1H, J = 2.4Hz), 8.35(m, 1H), 8.24(dd, 1H, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 8.19(dd, 1H, J₁ = 10.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 8.02(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.42(d, 2H, J = 9.6 Hz), 3.87(s, 2H), 3.75(m, 4H), 3.66(m, 4H), 2.80(s, 3H).

Ejemplo 9

N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida (74)

[0192]



[0193] Etapa 1: A una solución de (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)metanol 74-1 (1,57g, 10 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (3,6 mL, 50 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (100 mL), se neutralizó con carbonato de sodio en polvo hasta pH 8. La fase acuosa se extrajo posteriormente con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a sequedad mediante rotavapor para producir 2-cloro-5-(clorometil)-3-metilpiridina 74-2 como un sólido amarillo pálido, que se utilizó para la siguiente etapa directamente. MS m/z 176,1 (M + 1)

[0194] Etapa 2: Se agitó a 40°C durante 4 horas una mezcla de 2-cloro-5-(clorometil)-3-metilpiridina 74-2 (1,64 g, 9,4 mmol), cianuro de sodio (1,85 g, 37 mmol) y 15-corona-5 (0,1 mL, 0,47 mmol) en acetonitrilo (30 mL). Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetonitrilo 74-3 como un sólido rojo pálido, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 167,1 (M + 1)

[0195] Etapa 3: A un matraz que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetonitrilo 74-3 (1,12 g, 6,75 mmol) se añadieron agua (9,0 mL) y ácido sulfúrico concentrado gota a gota (9,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La solución resultante se neutralizó con carbonato de sodio en polvo hasta pH alrededor de 3, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se llevaron a sequedad mediante rotavapor para producir ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 como un sólido amarillo pálido, que se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS m/z 186,1 (M + 1)

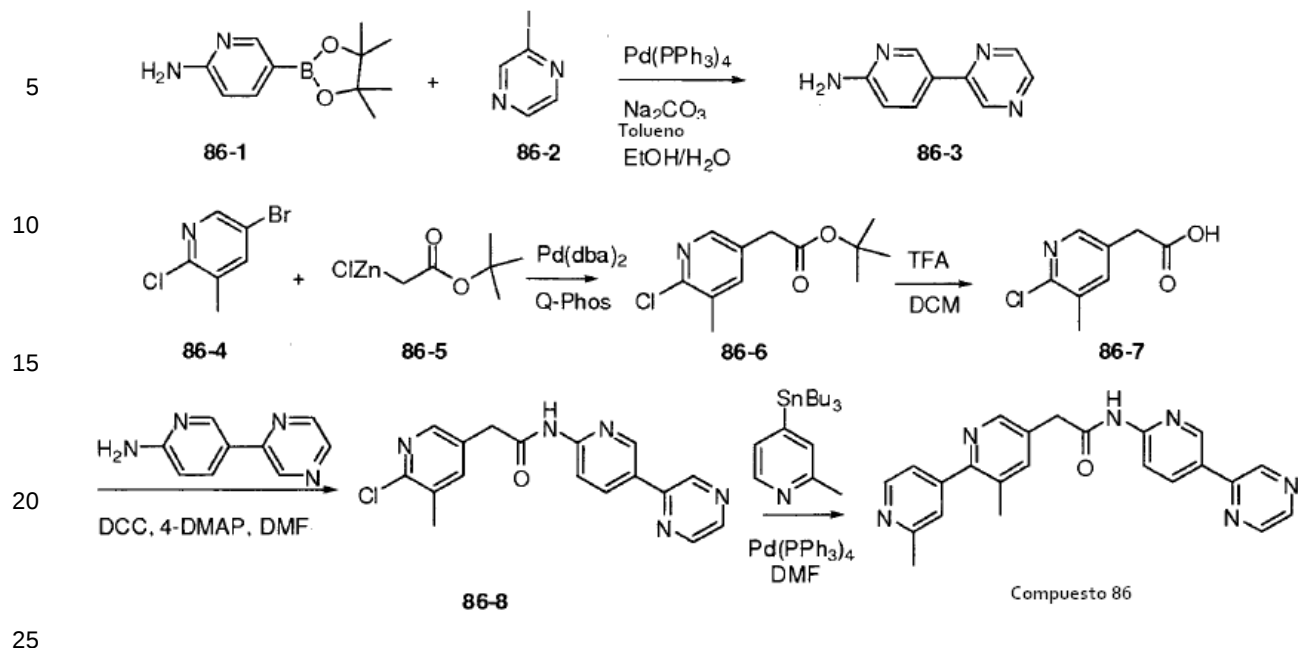
[0196] Etapa 4: A una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (222 mg, 1,2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (336 mg, 1,8 mmol) y HATU (684 mg, 1,8 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIEA (600 mL, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 40% en diclorometano para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida 74-5 como sólido amarillo oscuro. MS m/z 356,1 (M + 1).

[0197] Etapa 5: A un tubo de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida 74-5 (54 mg, 0,15 mmol), 4-(tributilestannil)piridazina (55 mg, 0,15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,015 mmol) se añadió bajo argón DMF (0,8 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida 74 como un sólido blanco. MS m/z 400,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 9.42 (dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1.2 Hz), 9.29 (dd, 1H, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 1.2 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.90 (dd, 1H, J₁ = 17.6 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1H, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

Ejemplo 10

2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (86)

[0198]



[0199] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina 86-1 (2,2 g, 10 mmol), 2-yodopirazina 86-2 (2,06 g, 10 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (577 mg, 0,5 mmol), tolueno (70 mL), etanol (15 mL) y Na_2CO_3 2M (15 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en diclorometano (200 mL) y se trató con una solución acuosa de HCl 1 M (50 mL). Se separaron las dos fases y la fase acuosa se trató con una solución acuosa de NaOH al 10% para ajustar el pH a alrededor de 13. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 como un sólido blanco. MS m/z 173,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.12(d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.73(m, 1H), 8.60(m, 1H), 8.46(d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.12(dd, 1H, J1 = 8.8 Hz, J2 = 2.4 Hz), 6.55(d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.46(s, 2H).

[0200] Etapa 2: A un tubo sellado se añadió 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 86-4 (4,69 g, 22,72 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M en éter 86-5 (50 mL, 25 mmol), Pd(dba)_2 (262 mg, 0,45 mmol), Q-phos (320 mg, 0,45 mmol), y THF (75 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 70°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetato de terc-butilo 86-6 como un aceite rojo. MS m/z 242,1 (M + 1)

[0201] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il) acetato de terc-butilo 86-6 (7,8 g, 32 mmol) y TFA (32 mL) en DCM (32 mL). La solución se ajustó a pH alrededor de 12 mediante carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 mediante una solución acuosa de HCl 1 N y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se extrajo con diclorometano (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se secaron para producir ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 186,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (CD_3Cl) δ 8.17(d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 3.63(s, 2H), 2.38 (s, 3H).

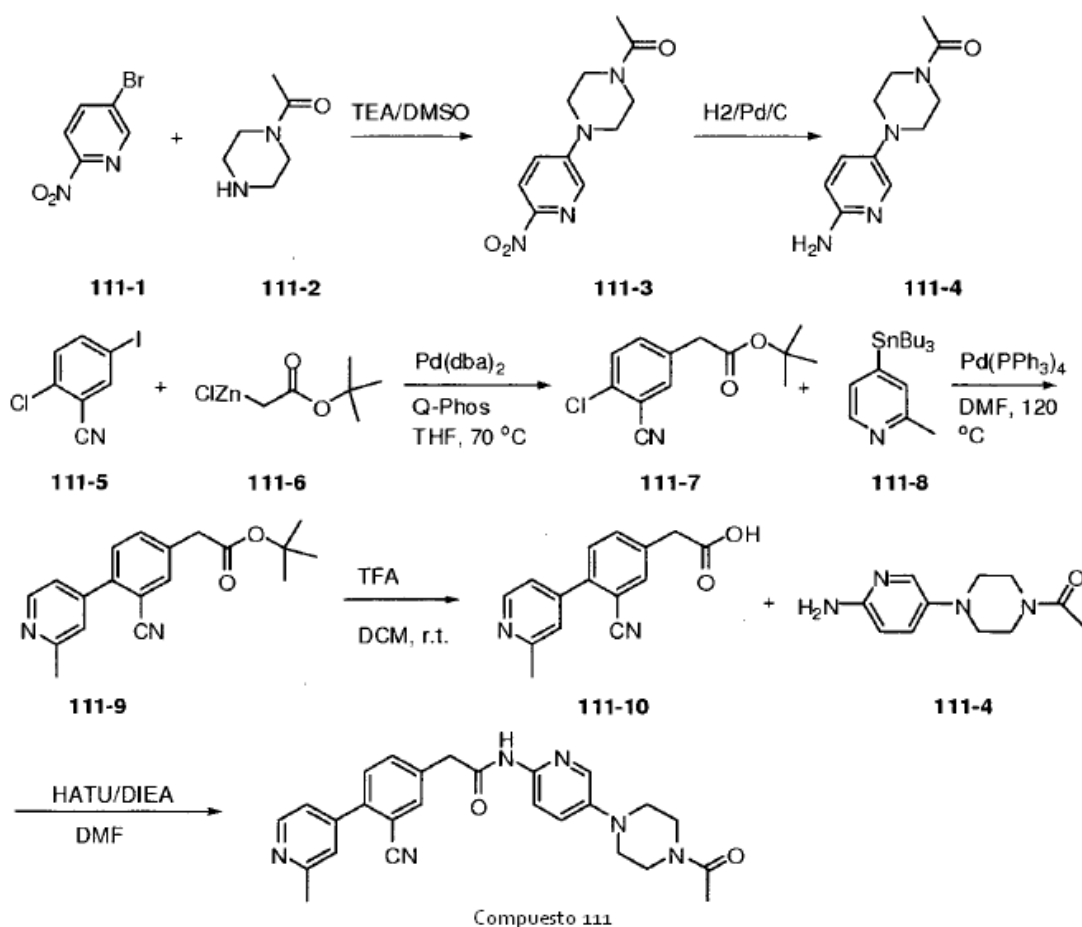
[0202] Etapa 4: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 (3,0 g, 16,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (2,80 g, 16,2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (4 g, 19,44 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (324 mg, 3,24 mmol) en DMF (45 mL). La mezcla de reacción se filtró para extraer el sólido y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 340,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.09(s 1H), 9.31(d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.11(d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.72(m, 1H), 8.63(m, 1H), 8.51(dd, 1H, J1 = 8.6 Hz, J2 = 2.4 Hz), 8.21(m, 2H), 7.76(d, 1H, J = 1.6 Hz), 3.82(s, 2H), 2.33(s, 3H).

[0203] Etapa 5: A un matraz de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida 86-8 (3,34 g, 9,4 mmol), 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (3,47 g, 9,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1 g, 0,94 mmol) se añadió bajo argón DMF (45 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas. Se añadió una solución acuosa de KF 1N a la mezcla y se agitó durante 15 minutos después de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido formado mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 10% en diclorometano para producir 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 86) como un sólido blanco. MS m/z 397,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.13(s, 1H), 9.31(d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.11(d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.72 (m, 1H), 8.62(d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.53(m, 3H), 8.24(d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.73(d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.42(s, 1H), 7.35(dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 0.8 Hz), 3.87(s, 2H), 2.53(s, 3H), 2.34(s, 3H).

Ejemplo 11

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (111)

[0204]



[0205] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-nitropiridina 111-1 (2,3 g, 11,4 mmol), 1-(piperazin-1-il)etanona 111-2 (1,6 g, 12,8 mmol), trietilamina (4,8 mL, 34,2 mmol) y DMSO (5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se extrajo la trietilamina mediante rotavapor. El residuo se trituró en 15 mL de acetato de etilo. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para producir 1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-3 como un sólido amarillo claro. MS m/z 251,1 (M + 1).

[0206] Etapa 2: A un matraz de base redonda se añadieron 1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-3 (2,6 g, 10,4 mmol), Pd/C (0,5 g) y metanol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno mediante el acoplamiento a un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se gasó con nitrógeno y se extrajo el sólido mediante filtración. El disolvente se extrajo mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para producir 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 como

un sólido blanquecino. MS m/z 221,1 ($M + 1$). ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 7.62 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.47 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.93 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 2.86 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 2.03 (s, 3H).

[0207] Etapa 3: En un tubo sellado, se agitó bajo argón a 70°C durante 18 horas una mezcla de 2-cloro-5-yodobenzonitrilo 11₁₋₅ (1,30 g, 5 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 11₁₋₆ 0,5 M en éter (11 mL, 5,5 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (144 mg, 0,25 mmol), Q-phos (178 mg, 0,25 mmol), y THF (20 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para producir 2-(4-cloro-3-cianofenil)acetato de terc-butilo 111-7 como un aceite marrón. MS m/z 252,1 ($M + 1$).

[0208] Etapa 4: Una mezcla de 2-(4-cloro-3-cianofenil)acetato de terc-butilo 111-7 (572 mg, 2,28 mmol), 2-metil-4-(tributylestannil)piridina 111-8 (870 mg, 2,28 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (220 mg, 0,2 mmol) y DMF (9 mL) se agitó a 120°C durante 10 horas bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para producir 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 111-9 como aceite amarillo. MS m/z 309,2 ($M + 1$).

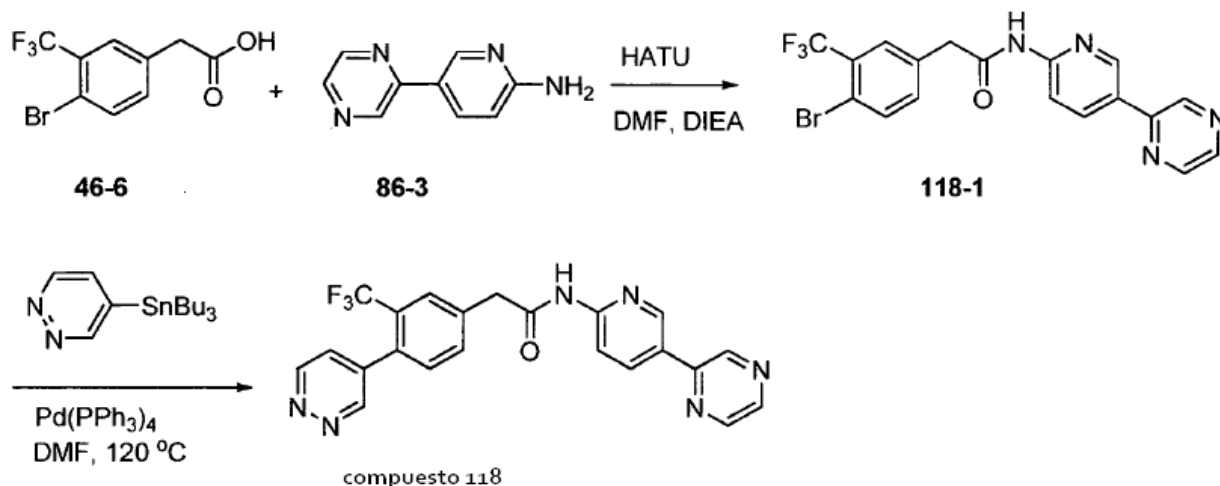
[0209] Etapa 5: Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 111-9 (656 mg, 2,13 mmol) y TFA (2 mL) en DCM (2 mL). La solución se ajustó a un pH alrededor de 12 mediante Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 mediante una solución acuosa de HCl 1N y se agitó durante 15 minutos. Se evaporaron los disolventes y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo y se filtró para extraer la parte insoluble. El filtrado se concentró a sequedad mediante rotavapor para producir un sólido pegajoso que contenía ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 111-10, que se utiliza directamente para la siguiente etapa. MS m/z 253,1 ($M + 1$).

[0210] Etapa 6: A una mezcla de ácido 111-10 (150 mg del crudo anterior que contenía aproximadamente 25 mg, 0,1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (22 mg, 0,1 mmol) 11₁₋₄, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 40 mg, 0,105 mmol) se añadieron DMF (1 mL) y diisopropil etilamina (DIEA, 38,7 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se redistribuyó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El residuo oleoso se sometió a HPLC preparativa de fase inversa y cromatografía en gel de sílice para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (Compuesto 111) como un sólido blanco. MS m/z 455,3 ($M + 1$).

Ejemplo 12

N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (118)

[0211]



[0212] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético 46-6 (128 mg, 0,5 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (95 mg, 0,55 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

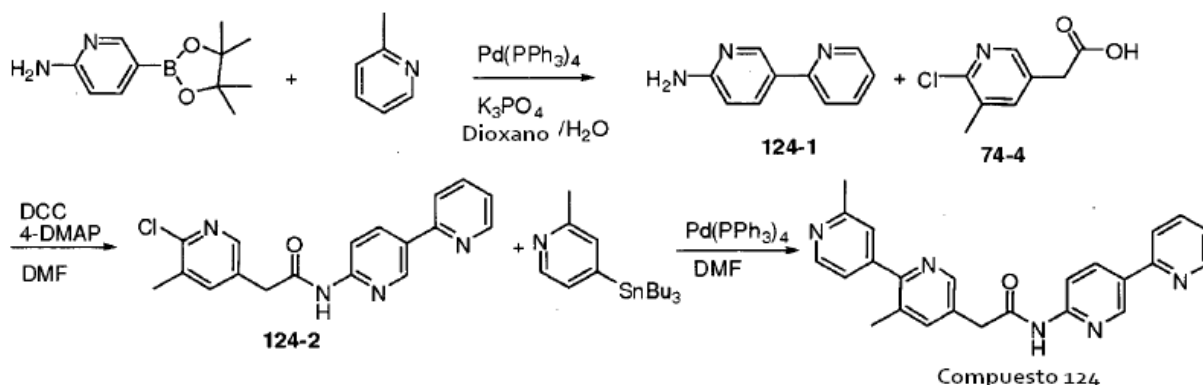
tetrametiluronio (HATU, 214 mg, 0,55 mmol) en DMF (2 mL) se añadió diisopropiletil amina (DIEA, 250 mL, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para producir 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 118-1 como un sólido naranja pálido. MS m/z 438,2 (M + 1)

[0213] Etapa 2: A un tubo de reacción que contenía 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 118-1 (53 mg, 0,12 mmol), 4-(tributilestannil) piridazina (54 mg, 0,14 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg, 0,012 mmol) se añadió bajo argón DMF (0,6 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas. El crudo de producto, que era una solución, se sometió directamente a HPLC de fase inversa para producir N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 118 como un sólido blanco. MS m/z 437,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.14 (s, 1H), 9.35 (dd, 2H), 9.31 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 4.00 (s, 2H).

Ejemplo 13

N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (124)

[0214]



[0215] Etapa 1. A un tubo de reacción se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (220 mg, 1,00 mmol), 2-yodopiridina (205 mg, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,7 mg, 0,05 mmol) y K_3PO_4 (424 mg, 2,00 mmol). El tubo se sometió a vacío y se volvió a llenar con argón. Se añadieron dioxano (3,0 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 96°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite (se lavó con acetato de etilo) y se concentró mediante evaporación. El residuo se redistribuyó entre acetato de etilo (40 ml) y una solución de HCl 0.1 N (40 mL). La fase acuosa ácida se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (40 ml x 2) y se trató con Na_2CO_3 para tener un pH alrededor de 9 y se concentró mediante la evaporación del agua. El residuo sólido se extrajo con acetato de etilo en reflujo (40 ml) para producir 2,3'-bipiridin-6'-amina (124-1) que se utiliza para la reacción sin purificación adicional.

[0216] Etapa 2. Una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (57 mg, 0,31 mmol), 2,3'-bipiridin-6'-amina 124-1 (51 mg, 0,30 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (75 mg, 0,36 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (6 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con agua 930 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró mediante evaporación. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para producir N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 124-2 como un sólido blanco.

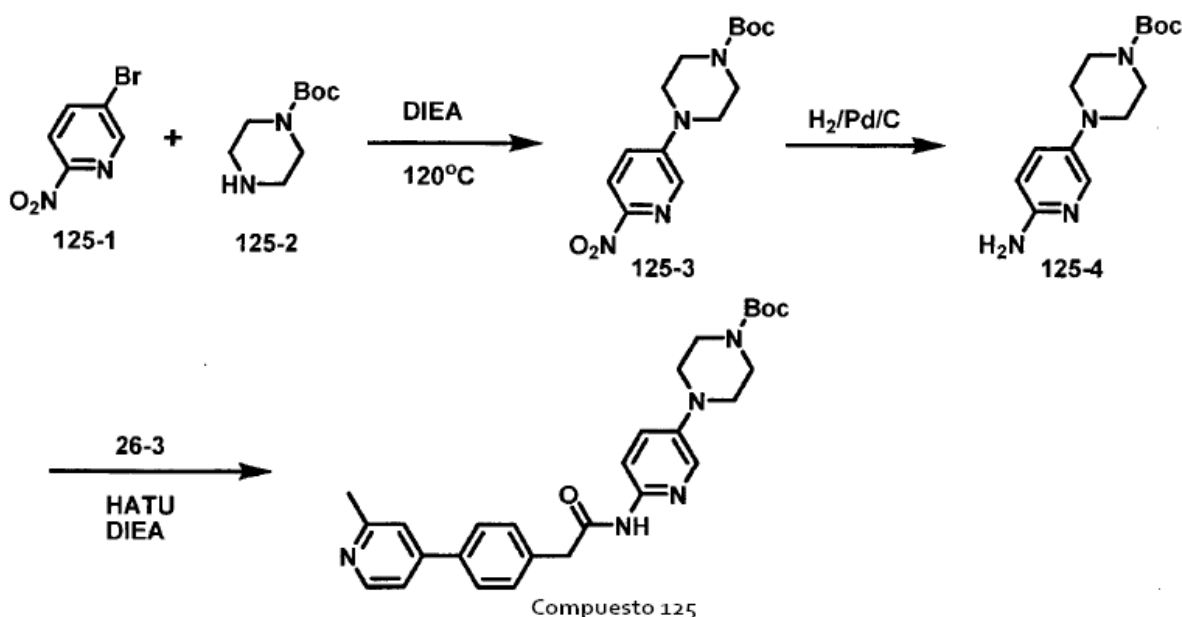
[0217] Etapa 3. A un tubo de reacción se añadieron 5 N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 124-2 (52 mg, 0,15 mmol), 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (115 mg, 0,3 mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0,03 mmol). El tubo se sometió a vacío y se volvió a llenar con argón. Se añadió DMF (1,0 ml) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 118°C durante la noche. Después de enfriar se hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con una solución de HCl 0,1 N (30 ml). La fase acuosa ácida se trató con Na_2CO_3 para tener un pH alrededor 9 y se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró mediante evaporación. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con MeOH al 5% en DCM como eluyente para producir N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 124 como un sólido blanco. MS m/z 396,3 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8.93-8.89 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.37-8.29 (m, 2H), 8.23 (bs, 1H),

7.76(m, 1H), 7.71 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.33 (bs, 1 H), 7.30–7.24 (m, 1 H), 3.81 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (s, 3 H).

Ejemplo 14

4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (125)

[0218]



[0219] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-nitropiridina 125-1 (5,1 g, 25,2 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 125-2 (4,7 g, 25,2 mmol), DIEA (12 mL, 75 mmol) y DMSO (20 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se extrajo la trietilamina mediante rotavapor. El residuo se trituró en 15 mL de acetato de etilo. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para producir 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 125-3 como sólido amarillo claro. MS m/z 309, (M + 1).

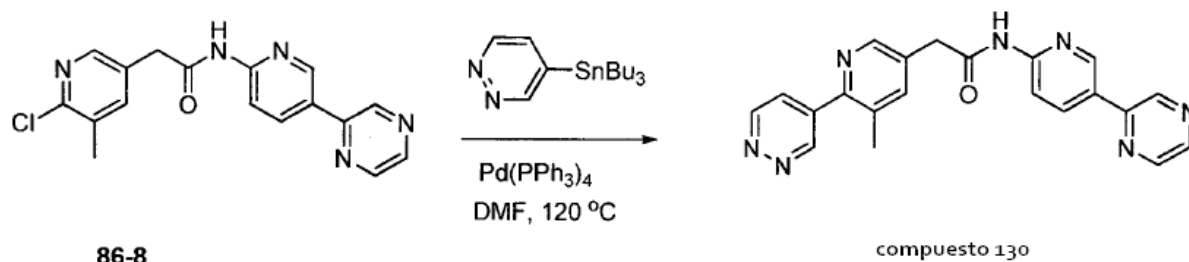
[0220] Etapa 2: A un matraz de base redonda se añadió 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 125-3 (3,4 g, 11 mmol), Pd/C (0,5 g) y metanol (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno mediante el acoplamiento de un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se gasó con nitrógeno y se extrajo el sólido mediante filtración. El disolvente se extrajo mediante rotavapor para producir 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 125-4 como un sólido púrpura. MS m/z 279,2 (M + 1).

[0221] Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (1,1 g, 4,8 mmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 125-4 (1,3 g, 4,6 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (2,0 g, 5,3 mmol) en DMF (15 mL) se añadió DIEA (2,4 mL, 13,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor para producir 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 125. MS m/z 488,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

Ejemplo 15

2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (130)

[0222]

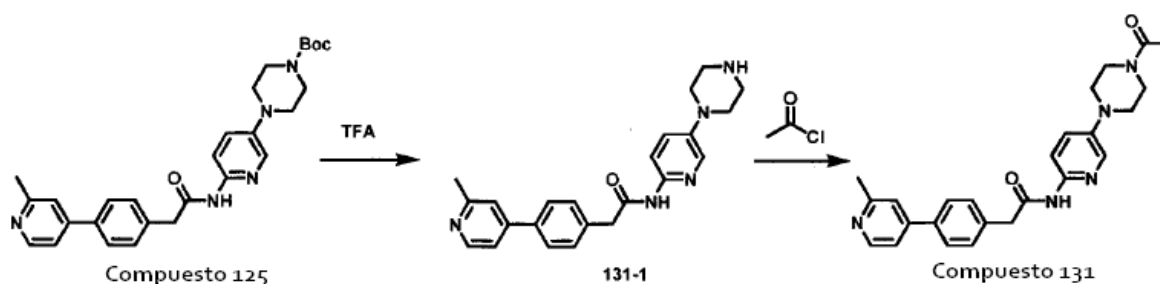


[0223] Etapa 1: A un tubo de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 (70 mg, 0,21 mmol), 4-(tributilestannil) piridazina (79 mg, 0,21 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0,021 mmol) se añadió bajo argón DMF (0,9 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas. La solución del crudo de producto en DMF se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 130 como un sólido blanco. MS m/z 384,2 ($M + 1$); ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 9.34 (dd, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Ejemplo 16

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (131)

[0224]



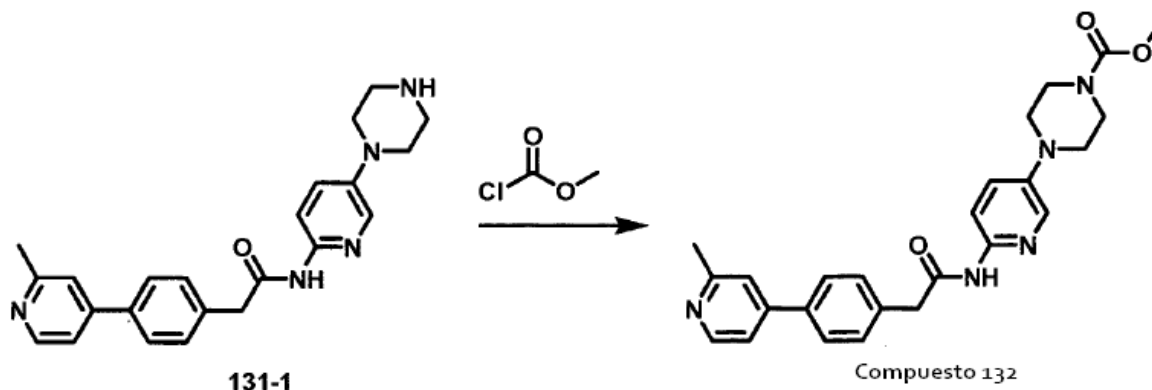
[0225] Etapa 1: A la solución de 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato terc-butilo (125) (1,5 g, 3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El exceso de TFA y disolvente se extrajo mediante rotavapor para producir 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1. El compuesto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 388,2 ($M + 1$).

[0226] Etapa 2: A la solución de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (20 mg, 0,05 mmol) en THF (1 mL) se añadió DIEA (19 mg, 0,15 mmol) y cloruro de acetilo (3,9 mL, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 131 como un sólido blanquecino. MS m/z 430,2 ($M + 1$); ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

Ejemplo 17

4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de metilo (132)

[0227]

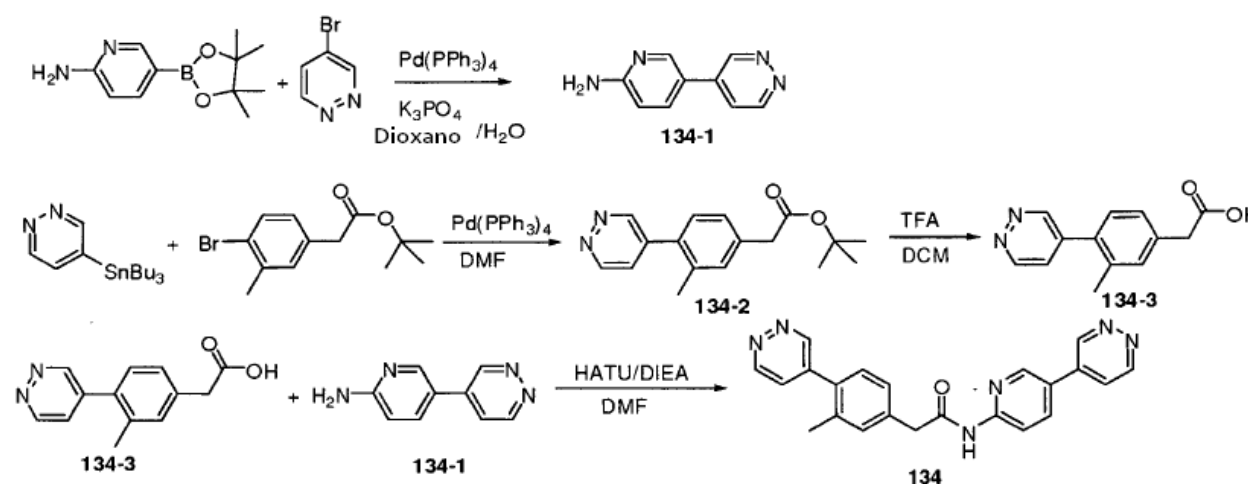


[0228] A la solución de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (20 mg, 0,05 mmol) en THF (1 mL) se añadió DIEA (19 mg, 0,15 mmol) y cloroformato de metilo (5,2 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil) acetamida 132 como un sólido blanquecino. MS m/z 446,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.55 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (t, 4H), 3.03 (t, 3H), 2.65 (s, 3H).

Ejemplo 18

2-(3-Metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida (134)

[0229]



[0230] Etapa 1. A un tubo de reacción se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (220 mg, 1,00 mmol), 4-bromopiridazina (159 mg, 1,00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57,7 mg, 0,05 mmol) y K₃PO₄ (424 mg, 2,00 mmol). El tubo se sometió a vacío y se volvió a llenar con argón. Se añadieron dioxano (3,0 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 96 °C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite (se lavó con acetato de etilo) y se concentró mediante evaporación. La posterior cromatografía en columna en gel de sílice con metanol al 5% en DCM como eluyente produjo 5-(piridazin-4-il)piridin-2-amina 134-1 como un sólido marrón.

[0231] Etapa 2. Se agitó bajo atmósfera de argón a 118 °C durante la noche una mezcla de 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetato de terc-butilo (855 mg, 3,00 mmol), 4-(tributilestannil)piridazina (1162 mg, 3,15 mmol), Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol) y DMF (10 ml). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró mediante evaporación de DMF, se redisolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml x 2). Después de secarse sobre Na₂SO₄ y concentrarse mediante evaporación, la mezcla se sometió cromatografía en columna en gel

de sílice con acetato de etilo/hexanos (1:1) como eluente para producir 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 134-2 como un aceite.

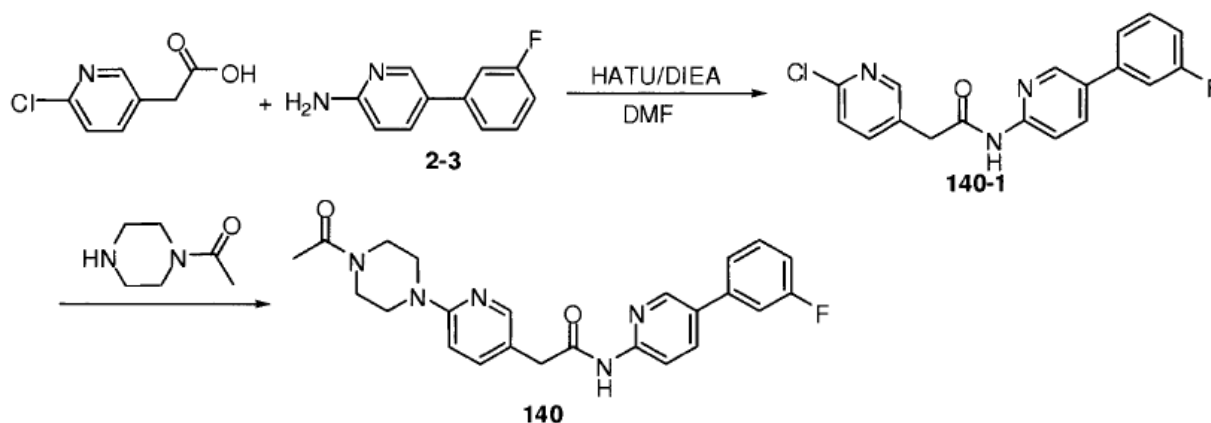
[0232] Etapa 3. El éster 134-2 obtenido en la etapa 2 se agitó en DCM (15 ml) con ácido trifluoroacético (TFA, 3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrarse mediante evaporación, el residuo se redistribuyó entre acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de Na_2CO_3 al 5% (30 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH alrededor 2 con una solución de HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). La extracción orgánica se evaporó para producir ácido 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acético 134-3 como un sólido que se utiliza para la reacción sin purificación adicional.

[0233] Etapa 4. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 5-(piridazin-4-il)piridin-2-amina 134-1 (53 mg, 0,31 mmol), ácido 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acético 134-3 (73 mg, 0,32 mmol), HATU (122 mg, 0,32 mmol) y DIEA (80 μL , 0,46 mmol) en DMF (1,0 ml). A continuación, se distribuyó entre acetato de etilo (40 ml) y una solución acuosa de Na_2CO_3 al 3% (40 ml) y se extrajo con una solución de HCl 0,5 N (30 ml). La extracción acuosa se trató con Na_2CO_3 para ajustar el pH a alrededor de 10, seguido de la extracción con acetato de etilo (30 ml x 2). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron mediante evaporación. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa para producir 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida 134 como un sólido blanquecino. MS m/z 383,2 ($M + 1$).

Ejemplo 19

2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida (140)

[0234]



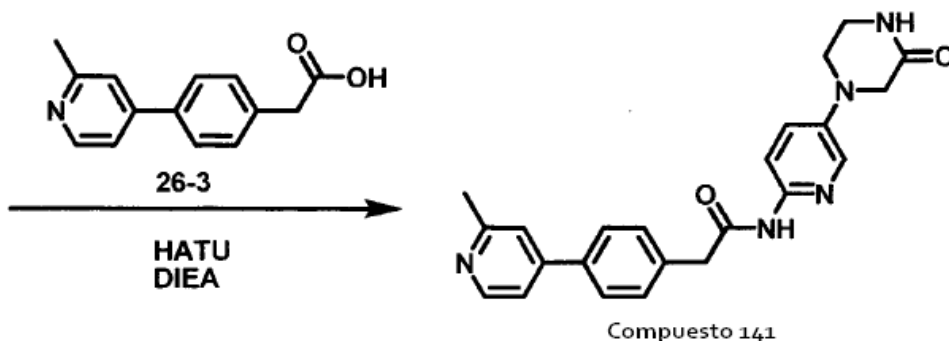
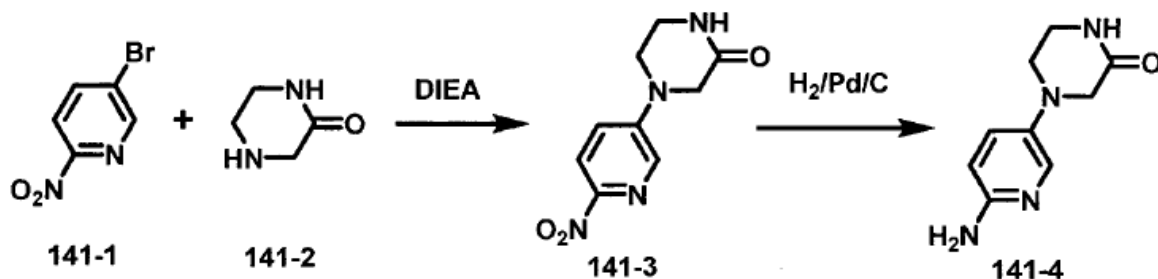
[0235] Etapa 1. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (521 mg, 3,03 mmol), 5-(3-fluorofenil)piridin-2-amina (570 mg, 3,03 mmol), HATU (1250 mg, 3,29 mmol) y DIEA (784 ml, 4,50 mmol) en DMF (10 ml). La DMF se extrajo mayoritariamente mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con una solución de Na_2CO_3 al 3% (30 ml) y agua (50 mL), y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración mediante evaporación, el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para producir 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida 140-1.

[0236] Etapa 2. Se calentó 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida 140-1 (100 mg, 0,29 mmol) con 1-(piperazin-1-il)etanona (0,8 ml) a 108°C durante 4 horas. La mezcla se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con agua (40 mL), y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración mediante evaporación, el residuo se sometió a HPLC de fase inversa para producir 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida 140 como un sólido.

Ejemplo 20

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida (141)

[0237]



[0238] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-nitropiridina 141-1 (1,01 g, 5 mmol), piperazin-2-ona 141-2 (0,6 g, 6 mmol), DIEA (1,8 mL, 18 mmol) y DMSO (6 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se extrajo la DIEA mediante rotavapor. El residuo se trituró en 15 mL de acetato de etilo. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para producir 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-3 como un sólido amarillo claro. MS m/z 223,2 (M + 1).

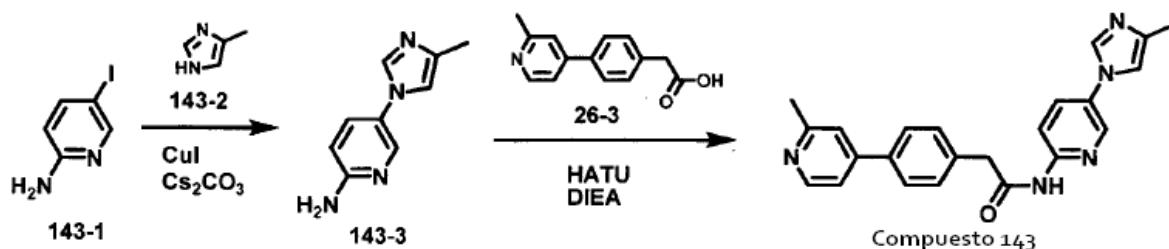
[0239] Etapa 2: A un matraz de base redonda se añadió 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-3 (0,7 g, 3,1 mmol), Pd/C (0,2 g) y metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno mediante el acoplamiento de un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se gaseó con nitrógeno y se extrajo el sólido mediante filtración. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor para producir 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-4 como un sólido púrpura. MS m/z 193,2 (M + 1).

[0240] Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (22 mg, 0,1 mmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-4 (19 mg, 0,1 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (40 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (52 mL, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC inversa para producir 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 141. MS m/z 402,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.48 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.54-2.50 (m, 7H), 1.24 (s, 2H).

Ejemplo 21

N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (143)

[0241]



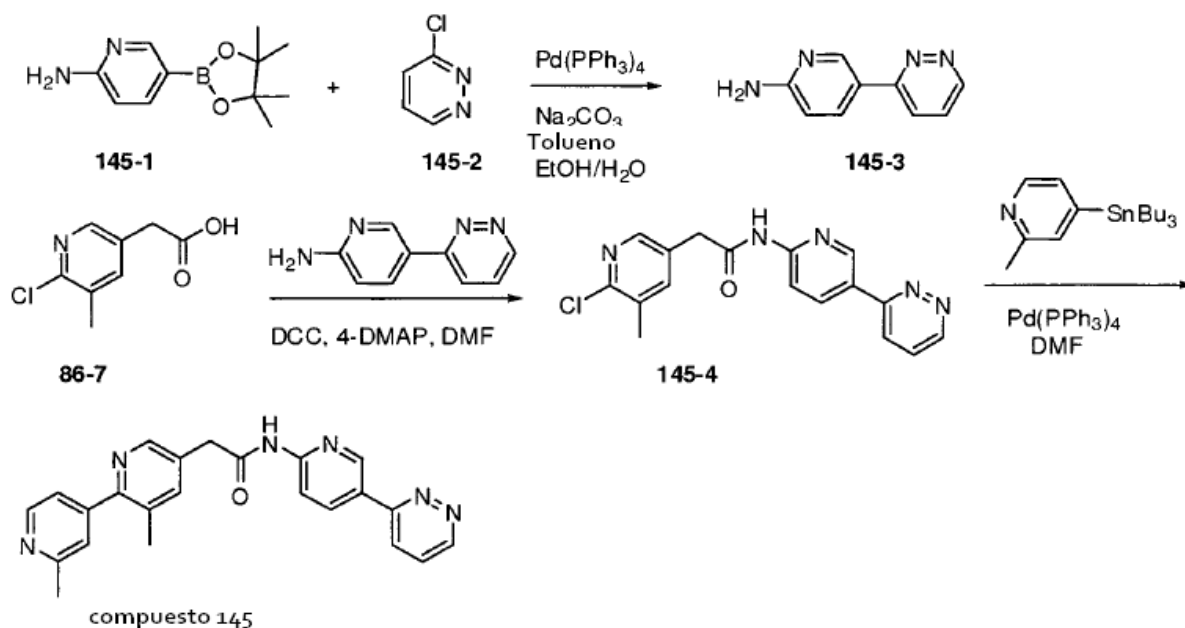
[0242] Etapa 1: A un tubo sellado cargado con 5-yodopiridin-2-amina 143-1 (1,1 g, 5 mmol), 4-metil-1H-imidazol 143-2 (0,61 g, 7,4 mmol), CuI (0,31g, 1,63 mmol) y Cs₂CO₃ (3,25 g, 10 mmol) se añadió DMF (10 mL). El recipiente de la mezcla de reacción se gaseó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de calentarse hasta 110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se extrajo la sal mediante filtración. El filtrado se secó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 10% en acetato de etilo para producir 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina 143-3 como un sólido blanquecino. MS m/z 175,2 (M + 1).

[0243] Etapa 2: A una mezcla de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (22 mg, 0,1 mmol), 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina 143-3 (18 mg, 0,1 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (40 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (52 mL, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 143. MS m/z 384,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.91 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 22

2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (145)

[0244]



[0245] Etapa 1: A un matraz sellado se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina 145-1 (1,54 g, 7 mmol), 3-cloropiridazina 145-2 (0,8 g, 7 mmol), Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,7 mmol), tolueno (50 mL), etanol (12

mL) y Na_2CO_3 2 M (11 mL). La mezcla de reacción se burbujó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 90°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en diclorometano (200 mL) y se trató con una solución acuosa de HCl 1M (50 mL). Se separaron las dos fases y se trató la fase acuosa con una solución acuosa de NaOH al 10% para ajustar el pH alrededor de 13. La solución resultante se evaporó y el sólido restante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para producir 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 como un sólido marrón oscuro. MS m/z 173,1 (M + 1).

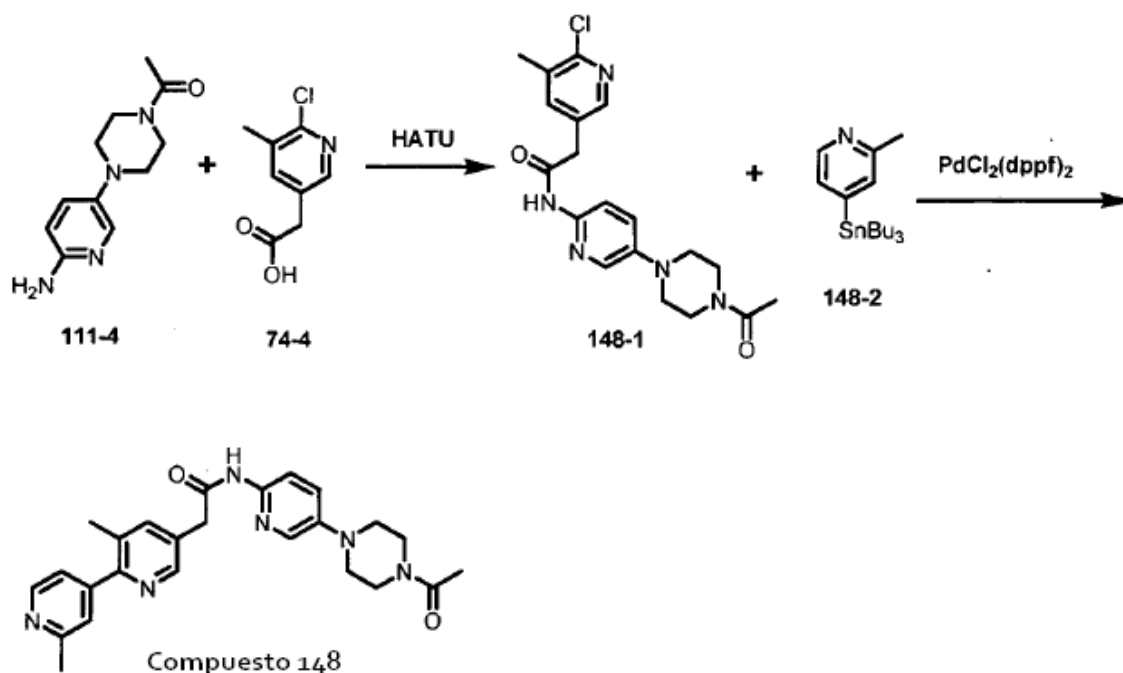
[0246] Etapa 2: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 (241 mg, 1,3 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (224 mg, 1,3 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (325 mg, 1,6 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (26 mg, 0,26 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla de reacción se filtró para extraer el sólido y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 145-4 como un sólido amarillo pálido. MS m/z 340,2 (M + 1)

[0247] Etapa 3: A un tubo de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 145-4 (68 mg, 0,2 mmol), 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (76 mg, 0,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) se añadió bajo argón DMF (0,9 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas. El crudo de producto, una solución clara, se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 145 como un sólido blanco. MS m/z 397,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Ejemplo 23

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (148)

[0248]



[0249] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (100 mg, 0,54 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanol 111-4 (140 mg, 0,64 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (220 mg, 0,58 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (280 mL, 1,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , a continuación una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 . Se extrajo el disolvente mediante rotavapor para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (210 mg, 100%). MS m/z 388,1 (M + 1).

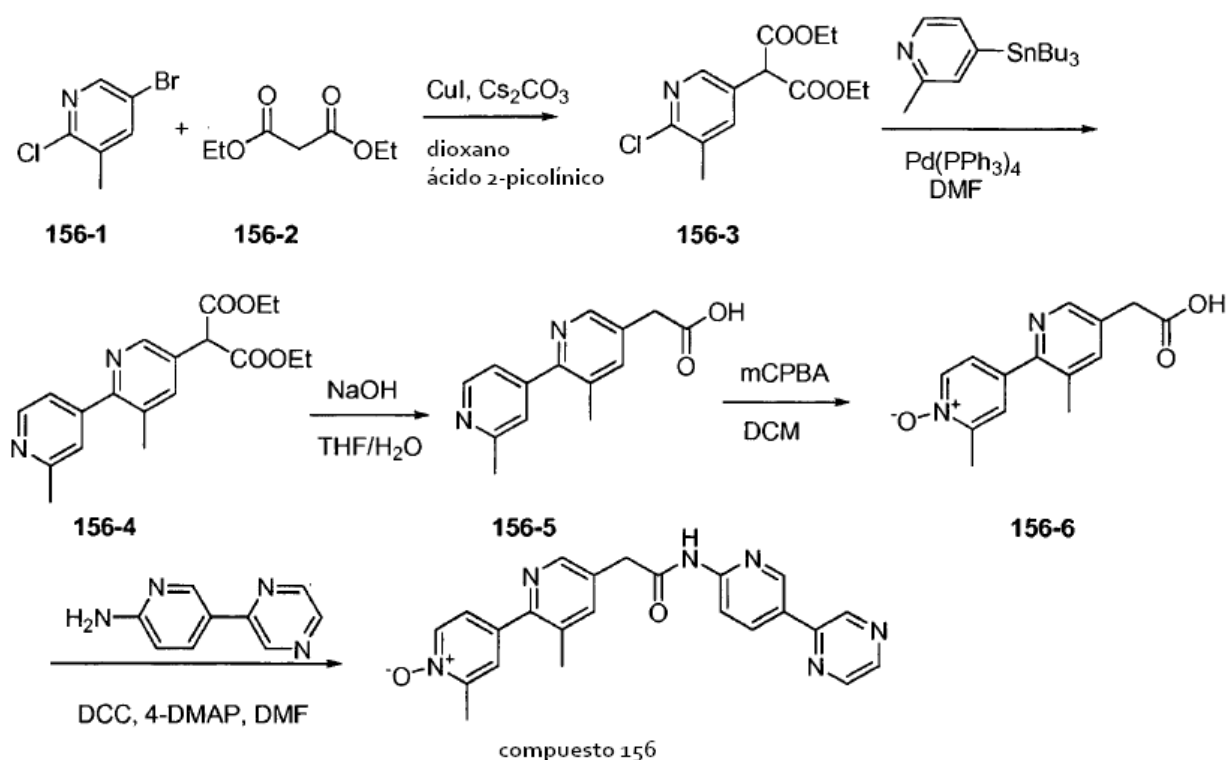
[0250] Etapa 2: A la mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1

(80 mg, 0,21 mmol) y 2-metil-4-(tributilestannil)piridina 148-2 (75 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió [1,1'-Bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (30 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 148 como un sólido blanquecino. MS m/z 445,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

Ejemplo 24

1-óxido de 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina (156)

[0251]



[0252] Etapa 1: A un matraz se añadieron 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 156-1 (4,13 g, 20 mmol), CuI (380 mg, 2,00 mmol), Cs₂CO₃ (18 g, 60 mmol), ácido 2-picolínico (480 mg, 4,00 mmol). Se evacuó el matraz y se volvió a llenar con argón 3 veces. Se añadió dioxano anhidro (40 mL) al matraz, seguid de malonato de dietilo 156-2 (6 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó a 96°C durante 36 horas bajo argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se separó entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash, se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexanos para producir 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietilo 156-3 como un aceite incoloro. MS m/z 286,1 (M + 1).

[0253] Etapa 2: A un matraz de reacción que contenía 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietilo 156-3 (1,00 g, 4,00 mmol), 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (1,53 g, 4,00 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (440 mg, 0,4 mmol) se añadió bajo argón DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa de KF 1N y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para producir 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietilo 156-4 como un aceite incoloro. MS m/z 343,1 (M + 1)

[0254] Etapa 3: Se agitó a 65°C durante 3 horas una mezcla de 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietilo 156-4 (935 mg, 3 mmol) y NaOH (480 mg, 12 mmol) en THF (1,8 mL) y agua (1,8 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con una solución acuosa de HCl 3N para ajustar el pH alrededor 3, y a

continuación se agitó durante 15 minutos. Se evaporó la solución resultante a sequedad y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo. La extracción orgánica se concentró para producir ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 156-5 como un sólido blanco. MS m/z 243,1(M + 1).

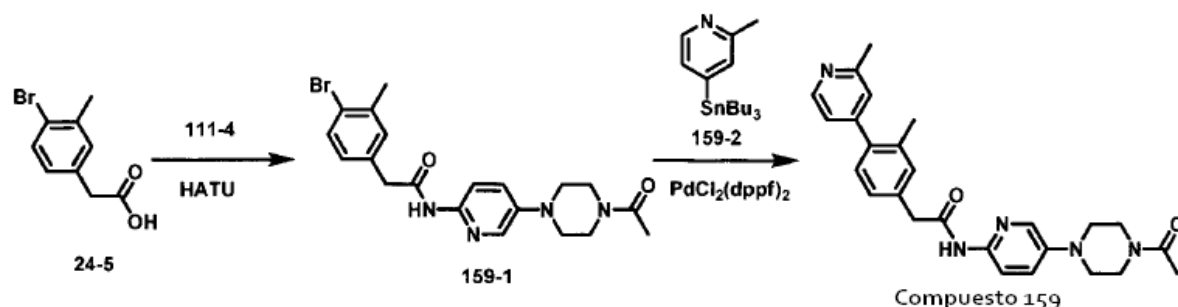
[0255] Etapa 4: A una solución de ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 156-5 (100 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (3 mL) y metanol (0,5 mL) se añadió mCPBA (91 mg, 0,41 mmol) en pequeñas partes a 0°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C, y a continuación se concentró a sequedad para producir 1-óxido de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 156-6 como un sólido blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 259,1 (M + 1).

[0256] Etapa 5: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de 1-óxido de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 156-6 de la etapa 4 (0,41 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (141 mg, 0,82 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (188 mg, 0,90 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 mL). El crudo de producto se filtró para eliminar la parte insoluble y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 1-óxido de 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina 156 como un sólido blanco. MS m/z 413,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 25

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (159)

[0257]



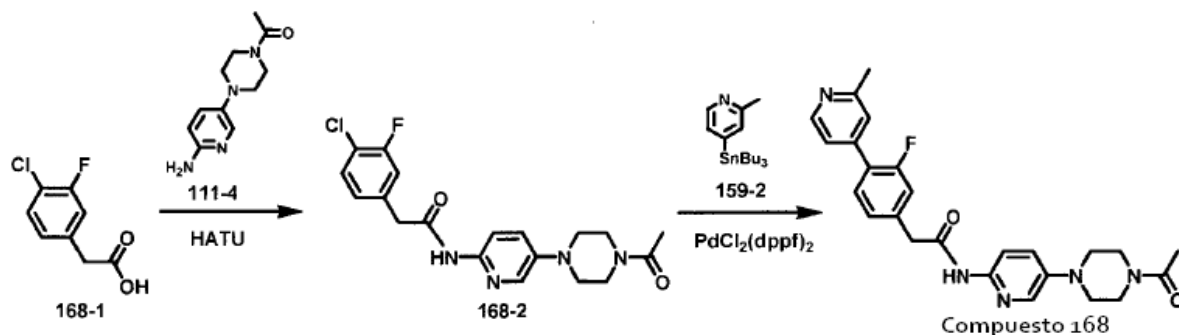
[0258] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-metilfenil)acético 24-5 (100 mg, 0,44 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanon 111-4 (96 mg, 0,44 mmol) y HATU (200 mg, 0,53 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (230 uL, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida 159-1. MS m/z 431,1 (M + 1).

[0259] Etapa 2: A la mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida 159-1 (65 mg, 0,15 mmol) y 2-metil-4-(tributilestannil)piridina 159-2 (58 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II) (30 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 159 como un sólido blanquecino. MS m/z 444,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.08 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

Ejemplo 26

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (168)

[0260]



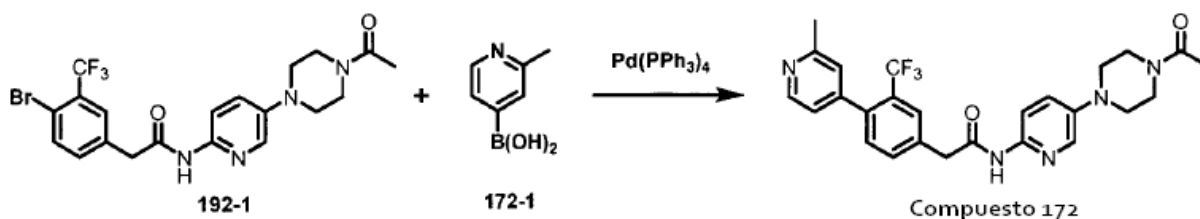
[0261] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético 168-1 (188 mg, 1,0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (220 mg, 1,0 mmol) y HATU (400 mg, 1,05 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIEA (521 uL, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida 168-2. MS m/z 391,1 (M + 1).

[0262] Etapa 2: A la mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida 168-2 (80 mg, 0,2 mmol) y 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (78 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,6 mL) se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) (33 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 168 como un sólido blanco. MS m/z 448,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (b, 2H), 3.14 (b, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Ejemplo 27

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (172)

[0263]

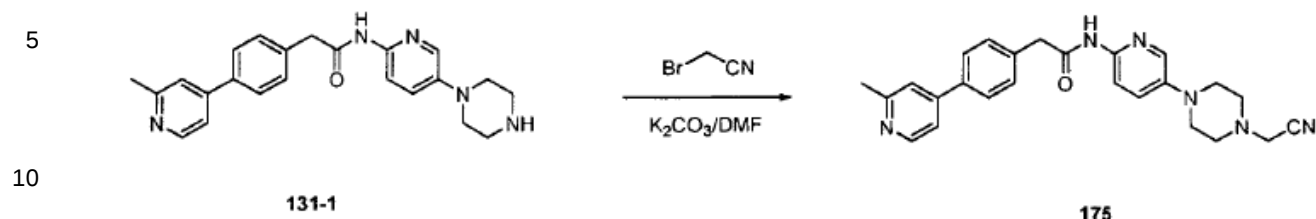


[0264] A un recipiente de reacción cargado con N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 192-1 (300 mg, 0,62 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico 172-1 (127 mg, 0,93 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0,03 mmol) se añadió tolueno (6 mL), etanol (2 mL) y una solución saturada de carbonato de sodio (2 mL). La mezcla de reacción se gaseó con nitrógeno y se calentó hasta 110°C durante 10 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se separó entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO_3 y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 . Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 172. MS m/z 498,2 (M+1). ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.09 (b, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

Ejemplo 28

N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (175)

[0265]



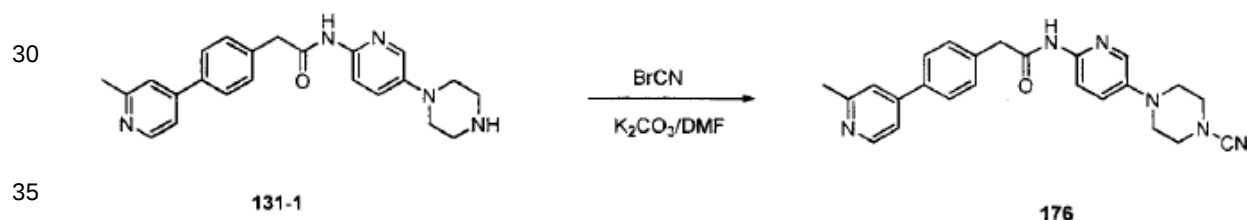
15 **[0266]** Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (39 mg, 0,10 mmol), 2-bromoacetoniitrilo (8 μ L, 0,12 mmol) y carbonato de potasio (28 mg, 0,20mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil) acetamida 175. MS m/z 427,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.37(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.55(s, 1H), 7.48-7.44(m, 3H), 7.36(dd, 1H), 3.74(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.17(t, 4H), 2.69(t, 4H), 2.54(s, 3H).

20

Ejemplo 29

25 **N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida(176)**

[0267]



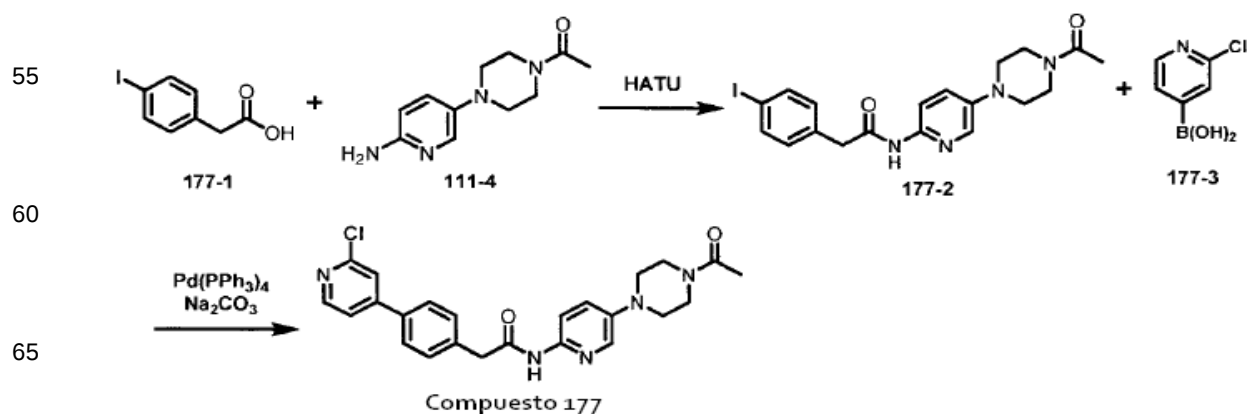
40 **[0268]** Etapa 1: Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (39 mg, 0,10 mmol), bromuro de cianógeno (13 mg, 0,12 mmol) y carbonato de potasio (28 mg, 0,20mmol) en DMF (1mL). La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 176. MS m/z 413,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.39(d, 1Hz), 7.96(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.58(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.46(d, 2H), 7.37(dd, 1H), 3.74(s, 2H), 3.35(t, 4H), 3.18(t, 4H), 2.55(s, 3H).

45

Ejemplo 30

50 **N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)acetamida (177)**

[0269]



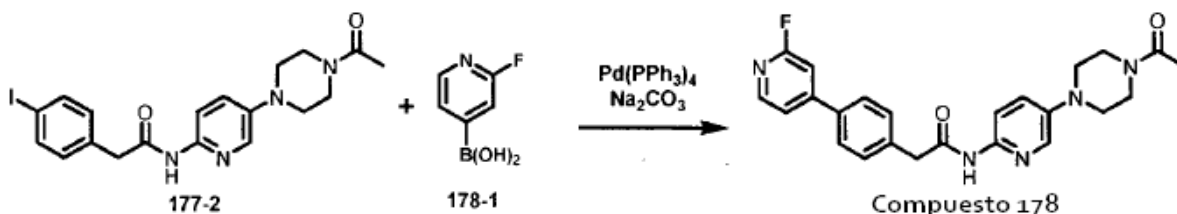
[0270] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-yodofenil)acético 177-1 (524 mg, 2,0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 11₁₋₄ (440 mg, 2,0 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (798 mg, 2,1 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (1,04 mL, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, a continuación una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida 177-2 como sólido tostado. MS m/z 465,2 (M + 1).

[0271] Etapa 2: A un tubo sellado se añadió N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida 177-2 (100 mg, 0,22 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborónico 177-3 (52 mg, 0,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol), una solución saturada de Na₂CO₃ (1 mL), etanol (1 mL) y tolueno (3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se extrajo con acetato de etilo para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida 177 como un sólido blanquecino. MS m/z 450,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H).

Ejemplo 31

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida (178)

[0272]

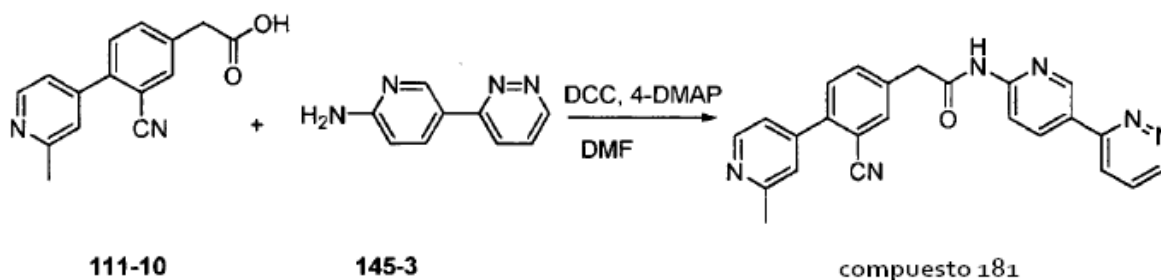


[0273] A un tubo sellado se añadió N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-yodofenil)acetamida 177-2 (520 mg, 1,1 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 178-1 (237 mg, 1,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,055 mmol), una solución saturada de Na₂CO₃ (5 mL), etanol (5 mL) y tolueno (15 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se extrajo con acetato de etilo. El crudo de producto se purificó cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida 178 como un sólido blanquecino. MS m/z 434,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H, J1 = 9.2 Hz, J2 = 2.8 Hz), 3.76 (s, 2H), 3.59 (b, 4H), 3.16 (t, 2H, J = 2.8 Hz), 3.09 (t, 2H, J = 2.8 Hz), 2.04 (s, 3H).

Ejemplo 32

2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (181)

[0274]



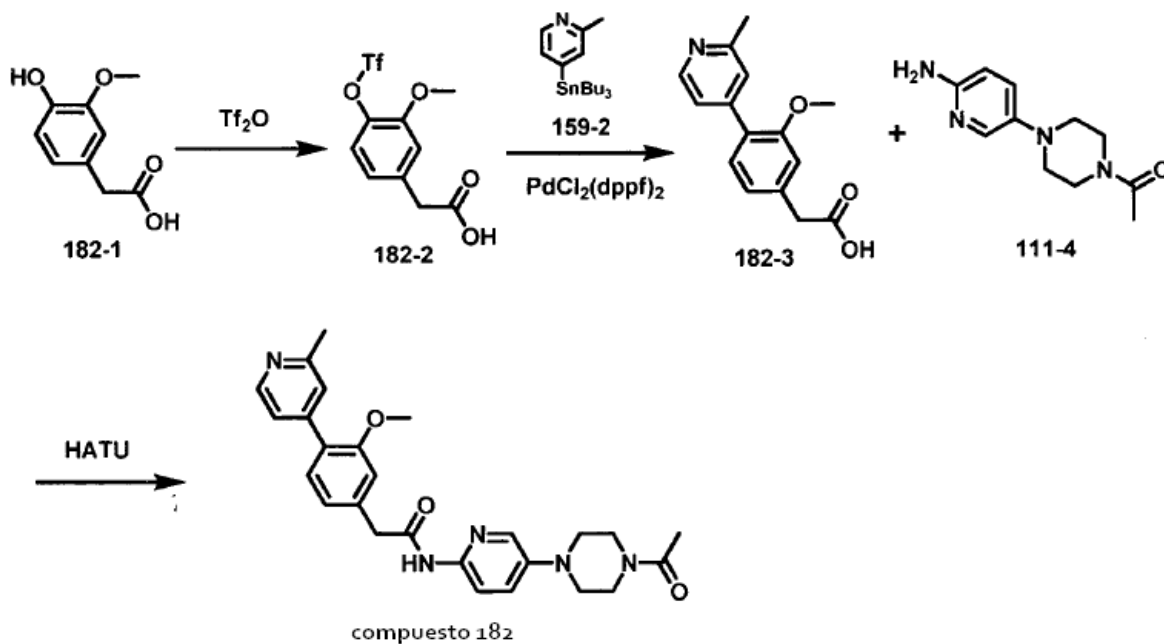
[0275] Etapa 1: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 111-10 (50 mg, 0,2 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (34 mg, 0,2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (50 mg, 0,24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,9 mL). El crudo de producto se filtró para extraer la parte insoluble y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa para

producir 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 181 como un sólido blanco. MS m/z 407,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

Ejemplo 33

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (182)

[0276]



[0277] Etapa 1: A la solución de ácido 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acético 182-1 (364 mg, 2 mmol) y TEA (404 mg, 4 mmol) en DCM (40 mL) se añadió lentamente a 0°C anhídrido trifílico (564 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente después de la adición y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separó a continuación entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 . Se extrajo el disolvente mediante rotavapor para producir ácido 2-(3-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acético 182-2 (590 mg, 95%).

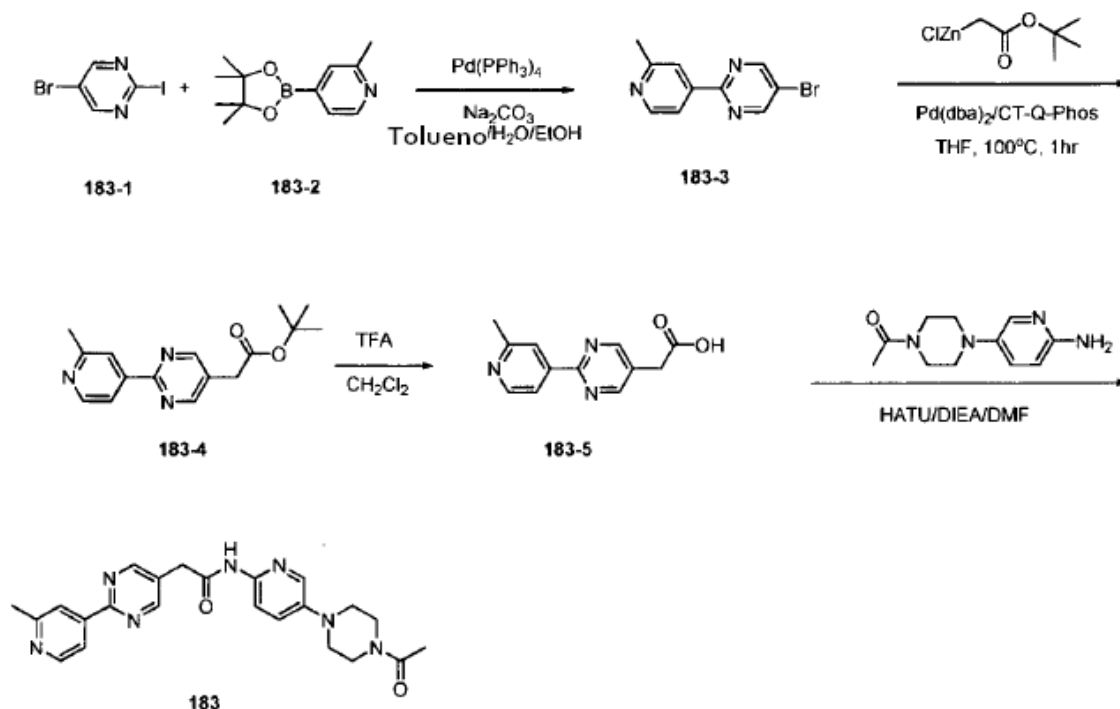
[0278] Etapa 2: A la mezcla de ácido 2-(3-metoxi-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acético 182-2 (590 mg, 1,9 mmol) y 2-metil-4-(tributylestannil)piridina (730 mg, 1,9 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (33 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir ácido 2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 182-3. MS m/z 258,1 (M + 1).

[0279] Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 182,3 (26 mg, 0,1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (22 mg, 0,1 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,6 mL) se añadió DIEA (52 μL , 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 182. MS m/z 460,2 (M + 1). ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (b, 2H), 3.57 (b, 2H), 3.14 (b, 2H), 3.07 (b, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

Ejemplo 34

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (183)

[0280]



[0281] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-yodopirimidina 183-1 (114 mg, 0,4 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (88 mg, 0,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol), Na₂CO₃ (170 mg, 1,6 mmol), tolueno (0,4 mL), H₂O (0,4 mL) y etanol (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina 183-3. MS m/z 250,0 (M + 1).

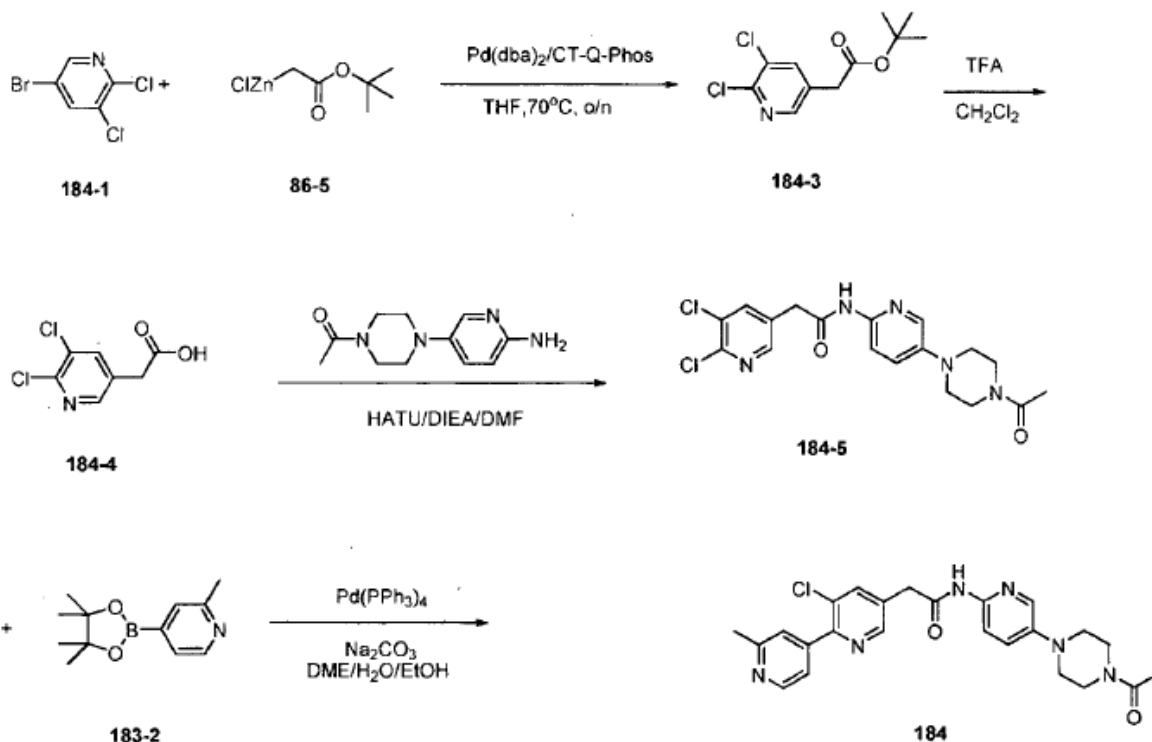
[0282] Etapa 2: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina 183-3 (50 mg, 0,20 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M en éter (0,60 mL, 0,30 mmol), Pd(dba)₂ (6 mg, 0,01 mmol), Q-phos (14 mg, 0,02 mmol) y THF (1,5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 25% en hexano para producir 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de terc-butilo 183-4. MS m/z 286,2 (M + 1).

[0283] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de terc-butilo 183-4 (35 mg, 0,12 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (3 mL). Se evaporaron los disolventes a sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acético 183-5, se disolvió en DMF (2 mL). Se añadieron 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0,16 mmol) y DIEA (107 μ L, 0,61mmol) a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (70 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida 183. MS m/z 433,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.47(s, 2H), 8.50(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 3.83(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.64(t, 2H), 3.15(t, 2H), 3.09(t, 2H), 2.58(s, 3H), 2.09(s, 3H).

Ejemplo 35

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (184)

[0284]



[0285] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2,3-dicloropiridina 184-1 (113 mg, 0,50 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M 86-5 en éter (1,2 mL, 0,60 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (14 mg, 0,025 mmol), Q-phos (36 mg, 0,05 mmol) y THF (1,5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de terc-butilo 184-3. MS m/z 262,1 (M + 1).

[0286] Etapa 2: Una mezcla de 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de terc-butilo 184-3 (130 mg, 0,49 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los disolventes a sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acético 184-4, se disolvió en DMF (3 mL). Se añadieron 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (128 mg, 0,58 mmol) y DIEA (435 μL , 2,5 mmol) a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (277 mg, 0,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida 184-5. MS m/z 408,1 (M + 1).

[0287] Etapa 3: A un tubo sellado se añadieron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida 184-5 (65 mg, 0,16 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (42 mg, 0,19 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (84 mg, 0,79 mmol), DME (0,5 mL), H₂O (0,5 mL) y etanol (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida 184. MS m/z 465,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.52 (d, 2H), 8.46(d, 1H), 7.98-7.95(m, 2H), 7.87(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.49-7.46(m, 1Hz), 7.36(dd, 1H), 3.81(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.62(t, 2H), 3.13(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.08(s, 3H).

Ejemplo 36

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (188)

[0288]

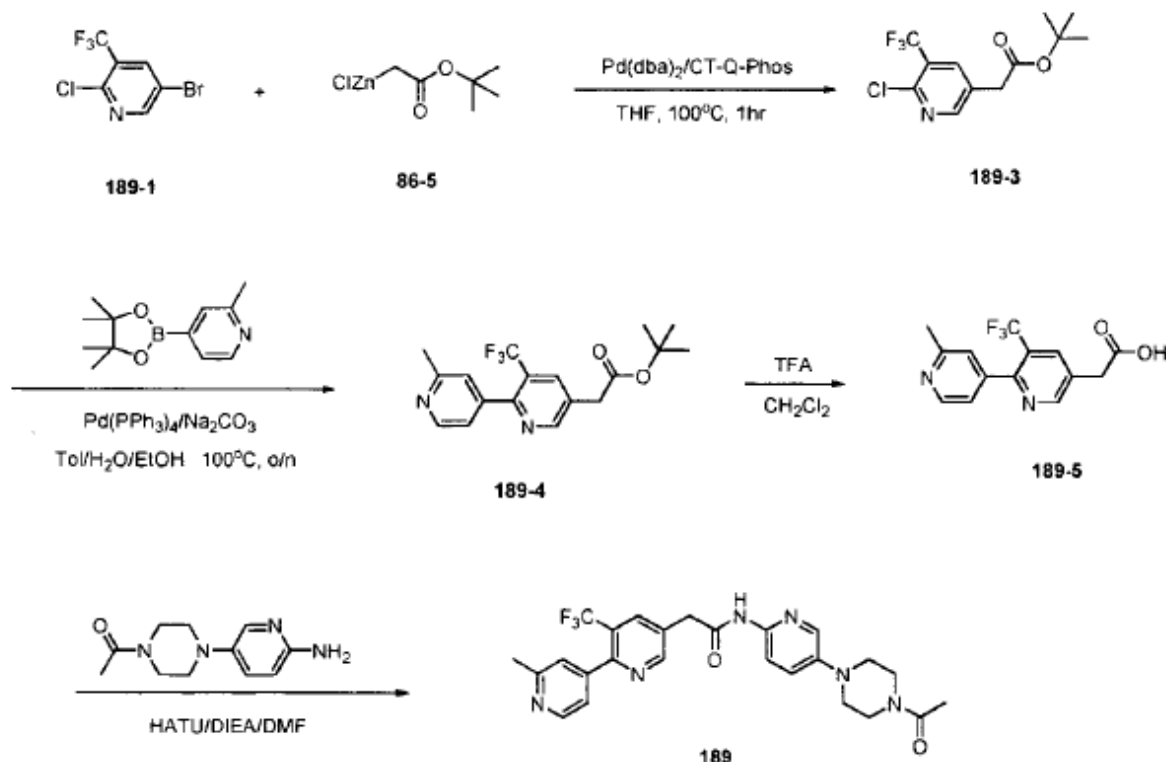


[0289] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 184 (46 mg, 0,10 mmol), cianuro de zinc (14 mg, 0,12 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0,010 mmol), Q-phos (9 mg, 0,022 mmol) y 1ml DMF/ H_2O (99/1, v/v). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 130°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, Se evaporaron los disolventes y el crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 188. MS m/z 456,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.85(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.28(d, 1H), 7.98(s, 1Hz), 7.88(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73-7.70(m, 1Hz), 7.39(dd, 1H), 3.89(s, 2H), 3.69(t, 2H), 3.65(t, 2H), 3.16(t, 2H), 3.11(t, 2H), 2.61(s, 3H), 2.09(s, 3H).

Ejemplo 37

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (189)

[0290]



[0291] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina 189-1 (170 mg, 0,65 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M 86-5 en éter (1,57 mL, 0,78 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (19 mg, 0,03 mmol), Qphos (46 mg, 0,06 mmol) y THF (3 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(6-chloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetato de terc-butilo 189-3. MS m/z 296,1 (M + 1).

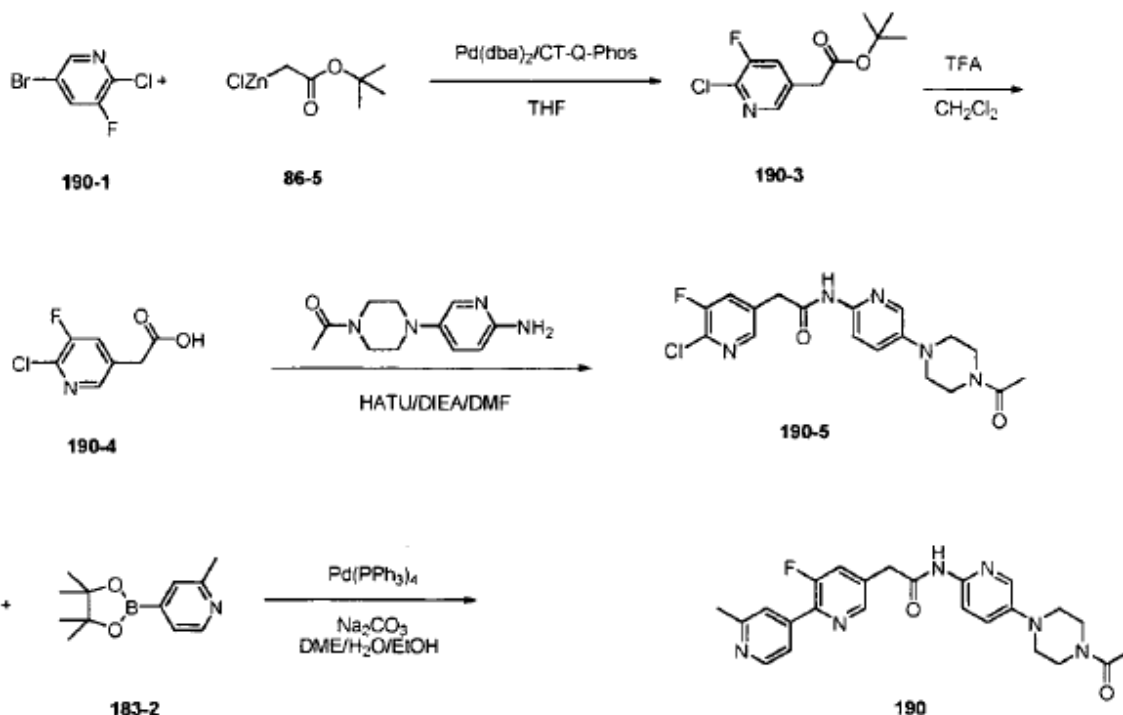
[0292] Etapa 2: A un tubo sellado se añadieron 2-(6-cloro-5-(trifluorometil) piridin-3-il)acetato de terc-butilo 189-3 (318 mg, 1,08 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (283 mg, 1,29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (62 mg, 0,05 mmol), Na₂CO₃ (342 mg, 3,22 mmol), tolueno (3 mL), H₂O (3 mL) y etanol (0,75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para producir terc-butil 2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butilo 189-4. MS m/z 35,2 (M + 1).

[0293] Etapa 3: Se agitó una mezcla de 2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butilo 189-4 (230 mg, 0,65 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporaron los disolventes a sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acético 189-5, se disolvió en DMF (4 mL). Se añadieron 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (173 mg, 0,78 mmol) y DIEA (910 µL, 5,22 mmol) a la solución antes de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (372 mg, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 189. MS m/z 499,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,78(s, 1H), 8,48(d, 1H), 8,26(s, 1H), 7,99(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,42-7,36(m, 2H), 7,31(d, 1H), 3,92(s, 2H), 3,69(t, 2H), 3,65(t, 2H), 3,16(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,57(s, 3H), 2,09(s, 3H).

Ejemplo 38

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (190)

[0294]



[0295] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina 190-1 (210 mg, 1,0 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M 86-5 en éter (2,4 mL, 1,2 mmol), Pd(dba)₂ (29 mg, 0,005 mmol), Q-phos (71 mg, 0,10 mmol) y THF (3 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de terc-butilo 190-3. MS m/z 246,1 (M + 1).

[0296] Etapa 2: Se agitó una mezcla de 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de terc-butilo 190-3 (123 mg, 0,50 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los disolventes a

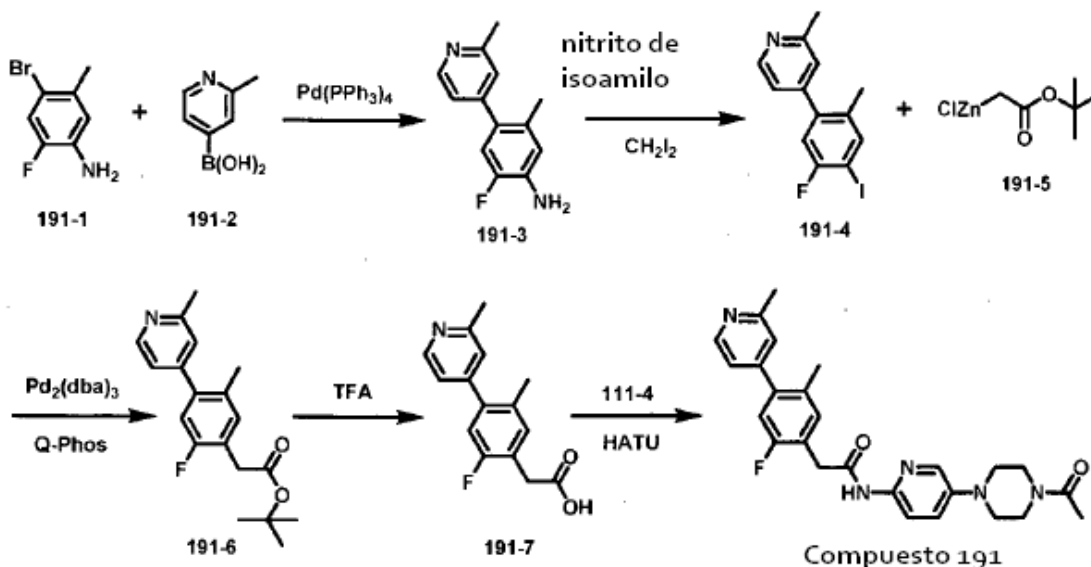
sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acético 190-4, se disolvió en DMF (3 mL). Se añadieron 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (110 mg, 0,50 mmol) y DIEA (500 µL, 2,87 mmol) a la solución antes de hexafluorofosfato de antes de añadir O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (285 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida 190-5. MS m/z 392,2 (M + 1).

[0297] Etapa 3: A un tubo sellado se añadieron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida 190-5 (59 mg, 0,15 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (49 mg, 0,23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,08 mmol), Na₂CO₃ (79 mg, 0,75 mmol), tolueno (0,8 mL), H₂O (0,8 mL) y etanol (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 190. MS m/z 449,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (Me-OD) δ 8.48-8.46(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75-7.69(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 3.84(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.62(t, 2H), 3.13(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.08(s, 3H).

Ejemplo 39

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (191)

[0298]



[0299] Etapa 1: A un matraz de base redonda cargado con 4-bromo-2-fluoro-5-metil-anilina 191-1 (2,04 g, 10 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico 191-2 (1,37 g, 10 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,4 g, 0,35 mmol) se añadió tolueno (30 mL), etanol (10 mL) y una solución saturada de carbonato de sodio (10 mL). El matraz se gaseó con nitrógeno y la reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se separó entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se extrajo mediante rotavapor y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano para producir 2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina 191-3. MS m/z 217,1 (M+1).

[0300] Etapa 2: A la solución de 2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina 191-3 (1,02 g, 4,7 mmol) en CH₂Cl₂ (16 mL) se añadió nitrito de isoamilo (6 mL) lentamente a -10°C. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 2 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con Na₂S₂O₅, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se llevó a sequedad mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para producir 4-(5-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina 191-4. MS m/z 328,10 (M+1).

[0301] Etapa 3: A un tubo sellado cargado con 4-(5-fluoro-4-yodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina 191-4 (200 mg, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol), y Q-Phos (21 mg, 0,03 mmol) se añadió THF anhidro (2,5 mL). El recipiente de reacción se gaseó con nitrógeno y se añadió posteriormente cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M en éter, 1,34 mL, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 12 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50% en hexano para producir 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 191-5. MS m/z

316,10 (M+1).

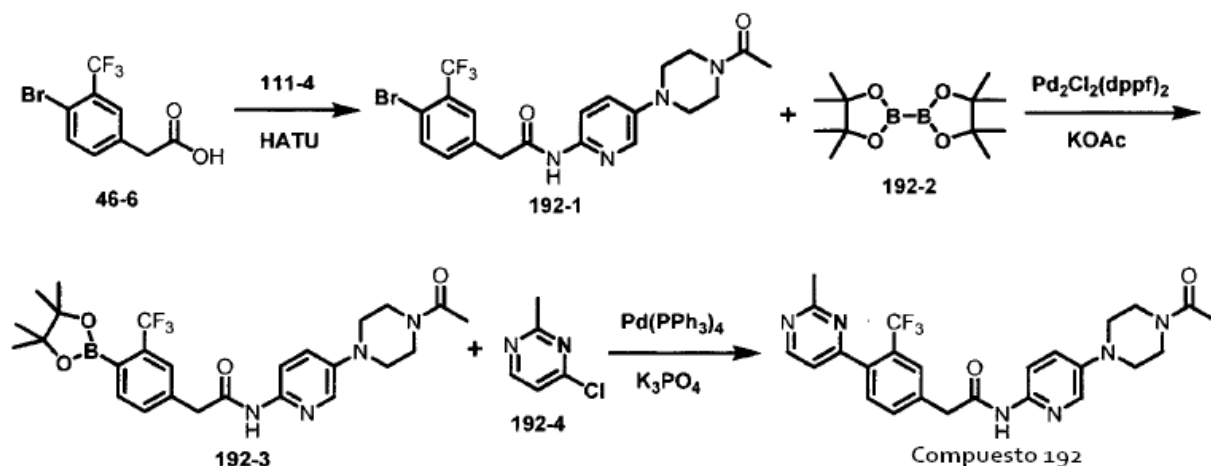
[0302] Etapa 4: A la solución de 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 19₁₋₅ (80 mg, 0,37 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajeron el disolvente y el TFA mediante rotavapor para producir ácido 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 19₁₋₆. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0303] Etapa 5: A una mezcla de ácido 2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 19₁₋₆ (35 mg, 0,13 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 11₁₋₄ (30 mg, 0,13 mmol) y HATU (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió DIEA (67 uL, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 191. MS m/z 462,2 (M + 1). ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.51 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.07(b, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Ejemplo 40

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (192)

[0304]



[0305] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acético 46-6 (564 mg, 2,0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 11₁₋₄ (440 mg, 2,0 mmol) y HATU (798 mg, 2,1 mmol) en DMF (6 mL) se añadió DIEA (1,04 mL, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 192-1 (920 mg, 95%). MS m/z 485,1 (M + 1).

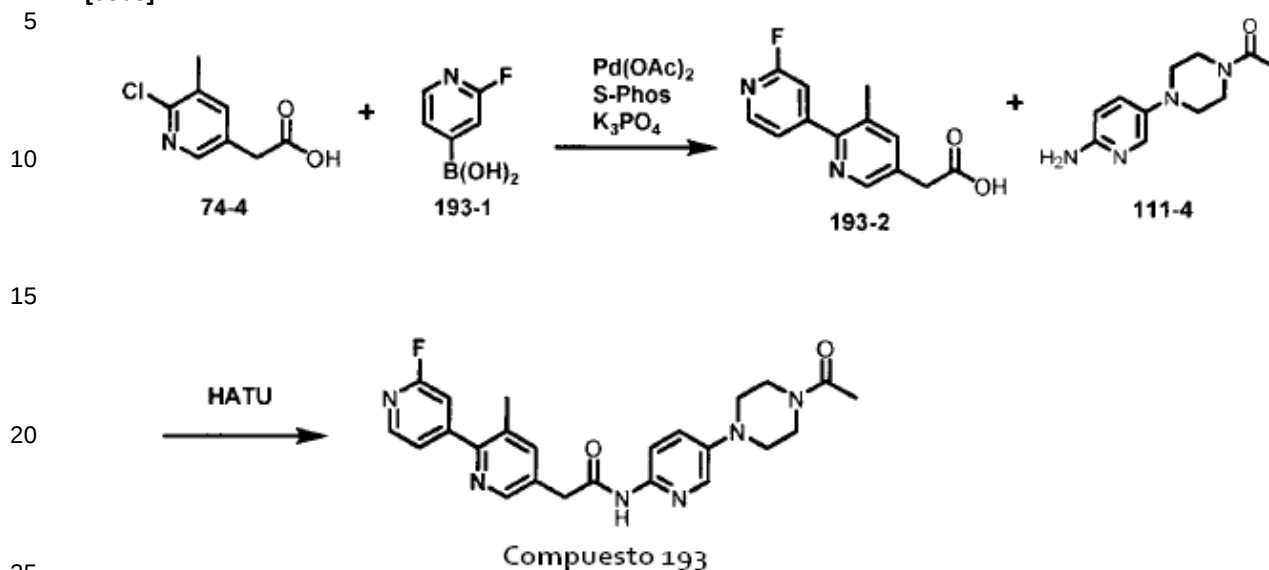
[0306] Etapa 2: Se gaseó con nitrógeno una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 192-1 (0,48 g, 1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 192-2 (0,51 g, 2 mmol), KOAc (0,29 g, 3 mmol) PdCl₂(dppf)₂.CH₂Cl₂ (82 mg, 0,1 mmol) en DMSO (5 mL) y se calentó hasta 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 192-3. MS m/z 533,2 (M + 1).

[0307] Etapa 3: Se gaseó con nitrógeno una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 192-3 (53 mg, 0,1 mmol), 4-cloro-2-metilpirimidina 192-4 (18 mg, 0,14 mmol) Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,01 mmol) y K₃PO₄ (42 mg, 0,2 mmol) en dioxano (1,0 mL) y se calentó hasta 100°C durante 2 horas. Se extrajo la sal mediante filtración y el filtrado se llevó a sequedad mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida 192. MS m/z 499,2 (M + 1). ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66 (b, 4H), 3.14 (b, 2H), 3.07 (b, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Ejemplo 41

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (193)

[0308]



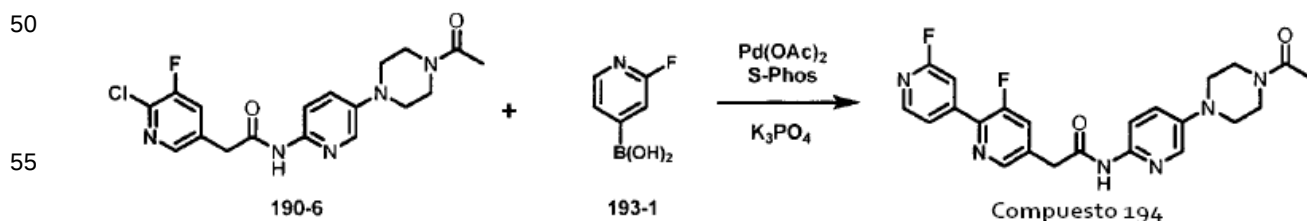
[0309] Etapa 1: A un vial de reacción se añadió ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (185 mg, 1 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 193-1 (220 mg, 1,5 mmol), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,05 mmol), S-Phos (41 mg, 0,1 mmol) y K₃PO₄ (636 mg, 3 mmol) en 1 mL de 2-butanol. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó en DMSO. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 como un sólido blanco. MS m/z 247,2 (M + 1).

[0310] Etapa 2: A un vial de reacción se añadió ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (60 mg, 0,17 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (50 mg, 0,22 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (115 mg, 0,3 mmol) y DIEA (104 mL, 0,58 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 193 como un sólido blanco. MS m/z 449,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J1 = 9.2 Hz, J2 = 3.2 Hz), 7.30 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.09 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.02 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

Ejemplo 42

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (194)

[0311]

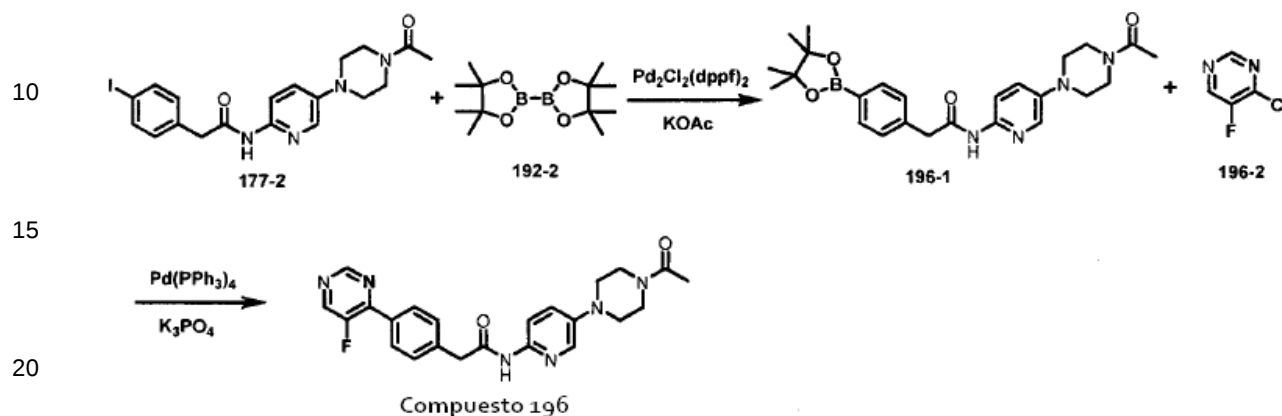


[0312] A un vial de reacción se añadió N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida 190-6 (66 mg, 0,17 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 193-1 (35 mg, 0,25 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0,009 mmol), S-Phos (7 mg, 0,017 mmol) y K₃PO₄ (108 mg, 0,51 mmol) en 2-butanol (0,3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó en DMSO. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 194. MS m/z 453,1 (M + 1).

Ejemplo 43

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)fenil)acetamida (196)

[0313]



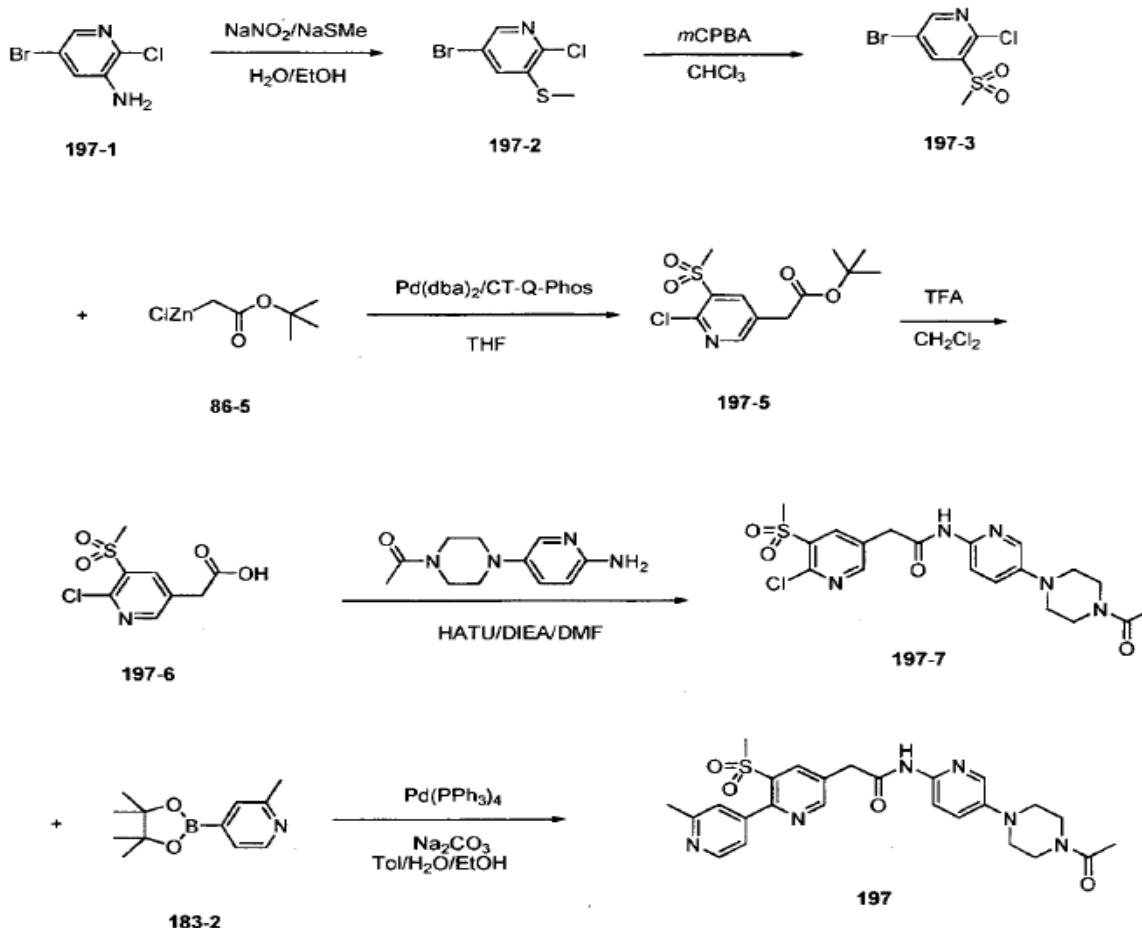
[0314] Etapa 1: Se gaseó con nitrógeno una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (398 mg, 0,86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 192-2 (380 mg, 1,5 mmol), KOAc (270 mg, 2,7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70 mg, 0,086 mmol) en DMSO (5 mL) y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1. MS m/z 465,2 (M + 1).

[0315] Etapa 2: Se gaseó con nitrógeno una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1 (30 mg, 0,065 mmol), 4-cloro-5-fluoropirimidina 196-2 (28 mg, 0,21 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) y K_3PO_4 (90 mg, 0,424 mmol) en dioxano (0,6 mL) y se calentó hasta 110°C durante 2 horas. La sal se extrajo mediante filtración y el filtrado se llevó a sequedad mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)fenil)acetamida 196. MS m/z 435,10 (M + 1). ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.97 (s, 3H).

Ejemplo 44

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (197)

[0316]



[0317] Etapa 1: Se sintetizó 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina 197-3 según el procedimiento de la literatura a partir de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina 197-1.

[0318] Etapa 2: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina 197-3 (60 mg, 0,22 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) de zinc (II) 0,5 M 86-5 en éter (0,54 mL, 0,27 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6,4 mg, 0,001 mmol), Qphos (16 mg, 0,02 mmol) y THF (1 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetato de terc-butilo 197-5. MS m/z 306,1 ($M + 1$).

[0319] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetato de terc-butilo 197-5 (40mg, 0,13 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (3 mL). Se evaporaron los disolventes a sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acético 197-6, se disolvió en DMF (2 mL). Se añadieron 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0,16mmol) y DIEA (114 uL, 0,65 mmol) a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (75 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetamida 197-7. MS m/z 452,1 ($M + 1$).

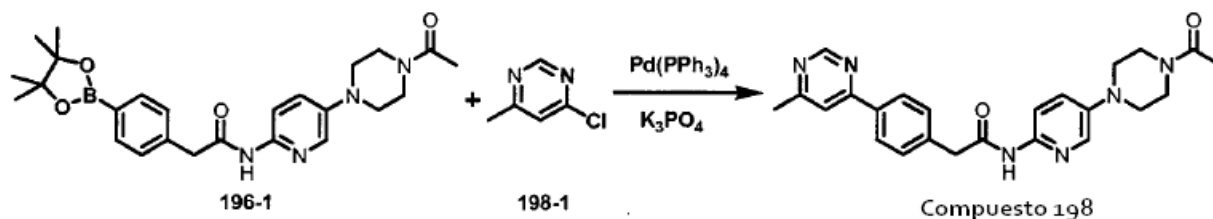
[0320] Etapa 4: A un tubo sellado se añadieron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetamida 197-7 (30 mg, 0,07 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (22 mg, 0,10 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol), Na_2CO_3 (22 mg, 0,20 mmol), tolueno (0,4 mL), H_2O (0,4 mL) y etanol (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar

hasta temperatura ambiente, se extrajeron los disolventes mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 197. MS m/z 509,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.81(d, 1H), 8.52(d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.97(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.47(s, 1H) 7.41(dd, 1H), 7.37(dd, 1H), 3.95(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.15(t, 2H), 3.09(t, 2H), 2.92(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.09(s, 3H).

Ejemplo 45

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida (198)

[0321]

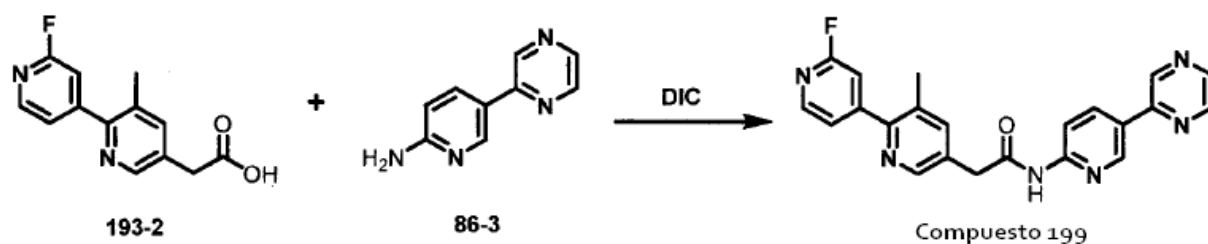


[0322] Se gaseó con nitrógeno una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1 (20 mg, 0,04 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina 198-1 (8 mg, 0,06 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2 mg, 0,002 mmol) y K₃PO₄ (25 mg, 0,12 mmol) en dioxano (0,6 mL) y se calentó hasta 110°C durante 2 horas. Se extrajo la sal mediante filtración y el filtrado se llevó a sequedad mediante rotavapor. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida 198. MS m/z 431,20 (M + 1). ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (b, 2H), 3.15 (b, 2H), 3.08 (b, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

Ejemplo 46

2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (199)

[0323]

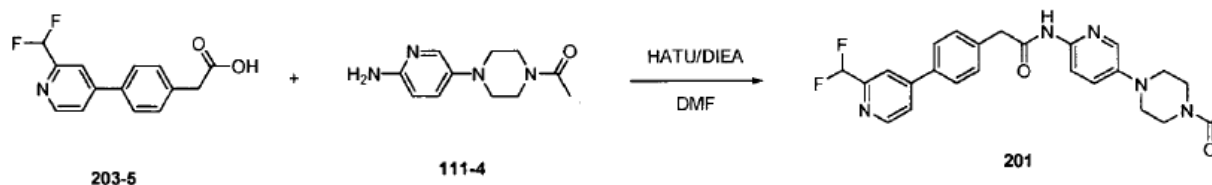


[0324] A la mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (50 mg, 0,2 mmol) y 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (36 mg, 0,2 mmol) en DCM (1 mL) se añadió N,N'-Diisopropilcarbodiimida (46 mL, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se disolvió en DMSO y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 199 como un sólido blanco. MS m/z 401,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.25 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.05 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 47

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida (201)

[0325]

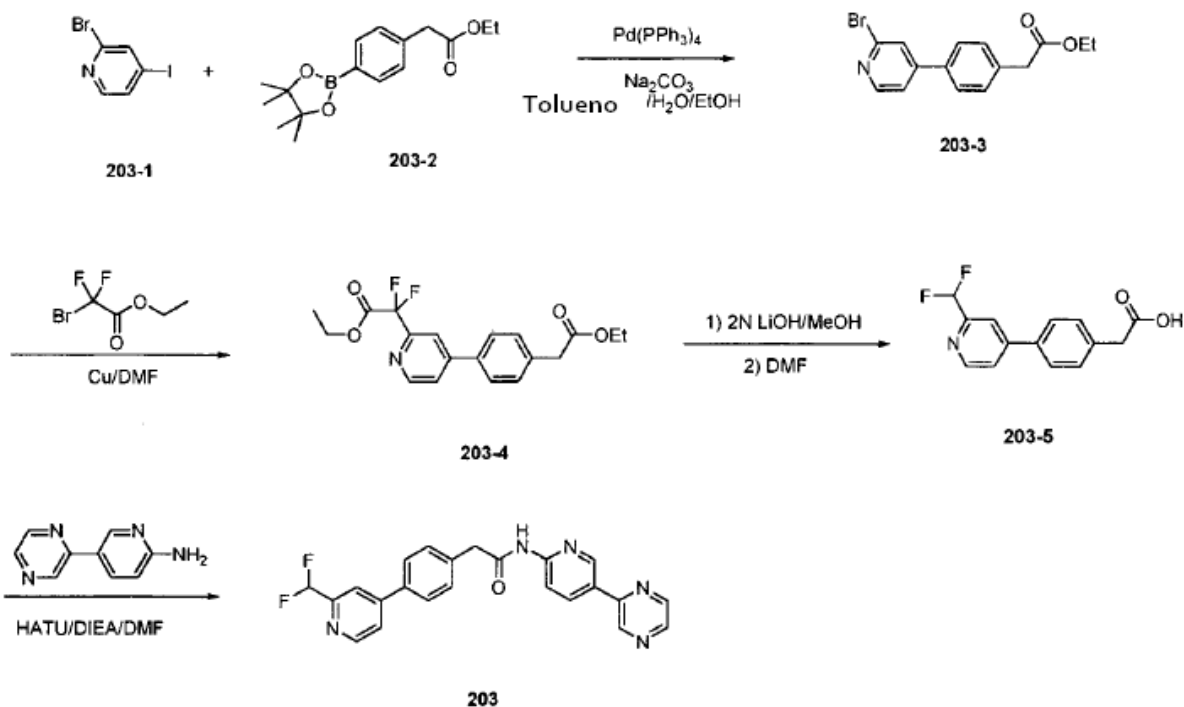


[0326] Etapa 1: Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de ácido 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5 (30 mg, 0,11 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 11₁₋₄ (28 mg, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (99 mL, 0,57 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (65 mg, 0,17mmol) en DMF (2 mL). Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2 N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acetamida 201. MS m/z 418,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.61(d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.80-7.72(m, 4H), 7.49(d, 2H), 6.79(d, 1H), 6.73(t, 1H), 3.70(s, 2H), 3.66-3.58(m, 4H), 3.52-3.47(m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.09(s, 3H).

Ejemplo 48

2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (203)

[0327]



[0328] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 2-bromo-4-yodopiridina 203-1 (568 mg, 2,0 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo 203-2 (580 mg, 2,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol), Na₂CO₃ (636 mg, 6,0 mmol), tolueno (4 mL), H₂O (4 mL) y etanol (1 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 80°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano para producir 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etilo 203-3. MS m/z 320,1 (M + 1).

[0329] Etapa 2: A un tubo sellado se añadieron 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etilo 203-3 (440 mg, 1,37

mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,7 mL, 13,7 mmol), Cu (1,3 g, 20,6 mmol) y DMF (5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo 203-4. MS m/z 364,2 (M + 1).

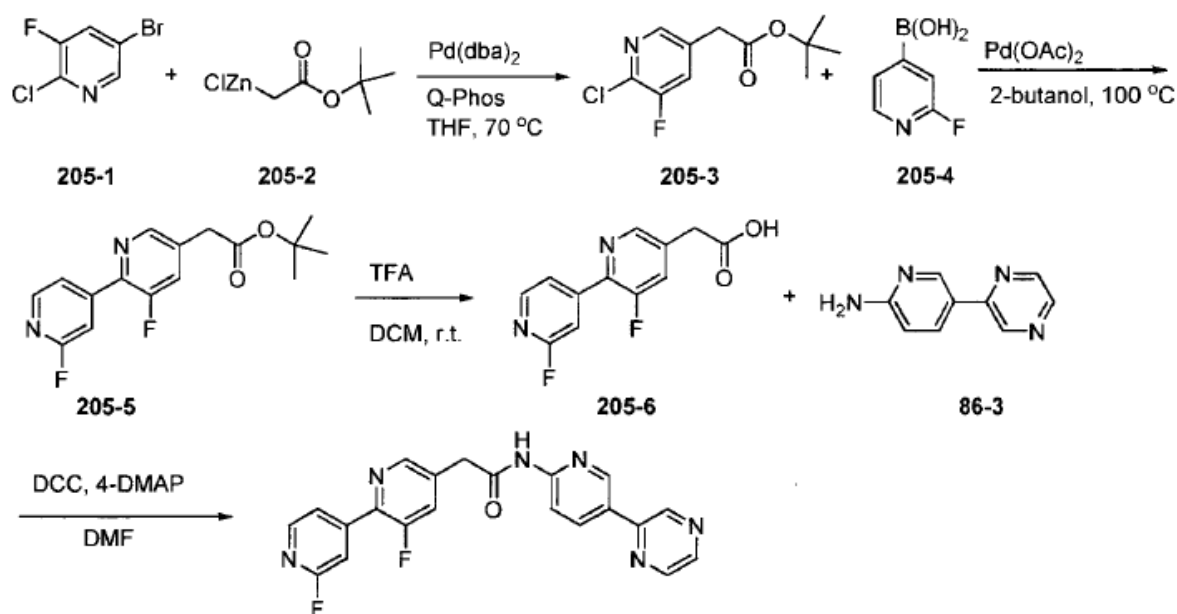
[0330] Etapa 3: Se disolvió en 5 mL de MeOH y 2 mL de LiOH 2 N 2-(4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo 203-4 (476 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se redisolvió en 5 mL de DMF y 1,5 mL de HCl concentrado. La solución se agitó a 130°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se vertió en 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para producir ácido 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5. MS m/z 264,1 (M + 1).

[0331] Etapa 4: Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de ácido 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5 (70 mg, 0,27 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (55 mg, 0,32 mmol), N,N-diisopropiletilamina (139 mL, 0,80 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (152 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 mL). Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 203. MS m/z 418,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8.99(d, 1H), 8.90(dd, 1H), 8.70(d, 1H), 8.63(dd, 1H), 8.53(d, 1H), 8.40-8.33(m, 2H), 8.30(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.70-7.68(m, 2H), 7.62-7.60(m, 1H), 7.50-7.49(m, 2H), 6.70(t, 1H), 3.87(s, 2H).

Ejemplo 49

2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (205)

[0332]



[0333] Etapa 1: En un tubo sellado, se agitó a 70°C bajo vacío durante 18 horas una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina 205-1 (631 mg, 3 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M 205-2 en éter (6,6 mL, 3,3 mmol), Pd(dba)₂ (87 mg, 0,15 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenilo-1'-(di-*t*-butilfosfina)ferroceno (Q-phos, 107 mg, 0,15 mmol), y THF (12 mL). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para producir 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de terc-butilo 205-3 como un aceite marrón. MS m/z 246,1 (M + 1).

[0334] Etapa 2: A un matraz que contenía 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)acetato de terc-butilo 205-3 (370 mg, 1,5 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 205-4 (318 mg, 2,25 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,075 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62 mg, 0,15 mmol), K₃PO₄ (800 mg, 9 mmol) bajo argón se añadió 2-butanol (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20% en diclorometano para producir 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butilo 205-5 como un aceite amarillo. MS m/z 307,1 (M + 1).

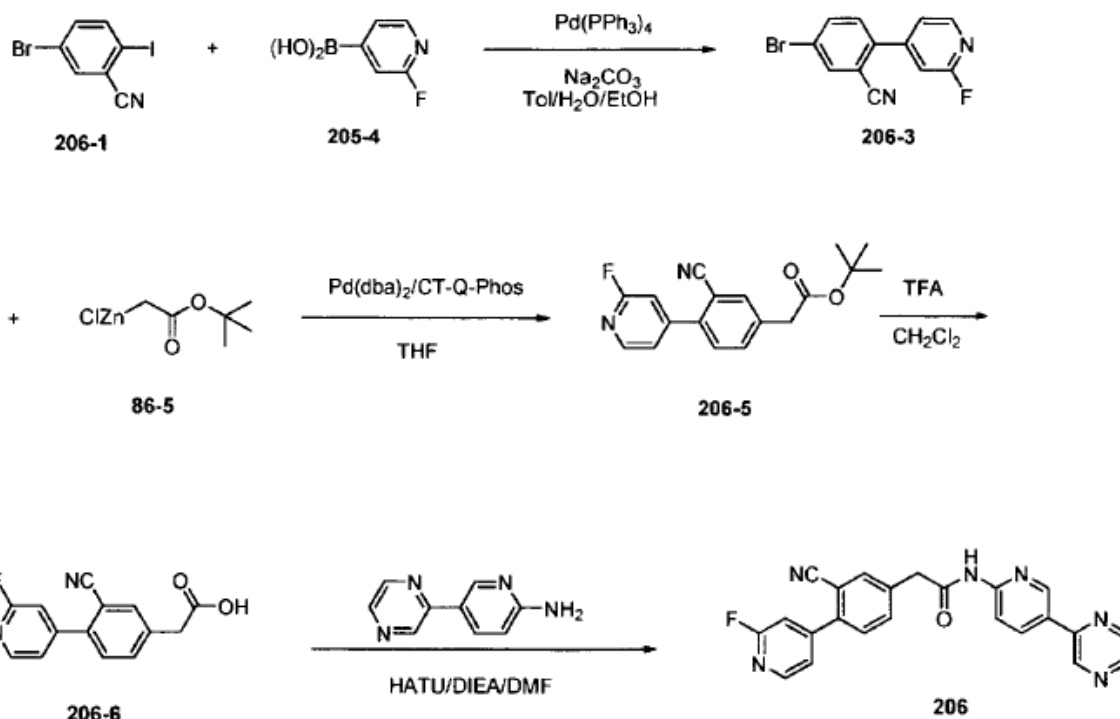
[0335] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butilo 205-5 (248 mg, 0,81 mmol) y TFA (0,8 mL) en DCM (0,8 mL). La solución se ajustó a pH alrededor de 12 mediante Na₂CO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 mediante una solución acuosa de HCl 1N y se agitó durante 15 minutos. Se evaporaron los disolventes y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo y se filtró para extraer la parte insoluble. El filtrado se concentró a sequedad mediante rotavapor para producir ácido 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6, que se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS m/z 251,1 (M + 1).

[0336] Etapa 4: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de ácido 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (50 mg, 0,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (34 mg, 0,2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (50 mg, 0,24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,9 mL). El crudo de producto se filtró y el filtrado se sometió directamente a HPLC de fase inversa para producir 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 205 como un sólido blanco. MS m/z 405,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.01 (s, 2H).

Ejemplo 50

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida (206)

[0337]



[0338] Etapa 1: A un tubo sellado se añadió 5-bromo-2-yodobenzonitrilo 206-1 (500 mg, 1,6 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 205-4 (229 mg, 1,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (94 mg, 0,08 mmol), Na₂CO₃ (516 mg, 4,9 mmol), tolueno (2 mL), H₂O (2 mL) y etanol (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al

15% en hexano para producir 5-bromo-2-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo 206-3. MS m/z 277,1 (M + 1).

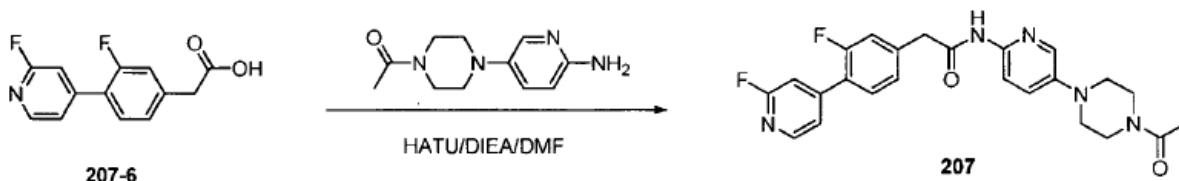
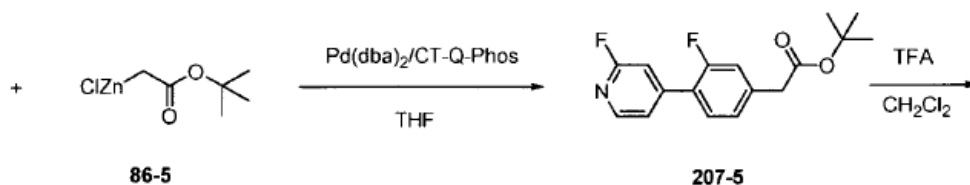
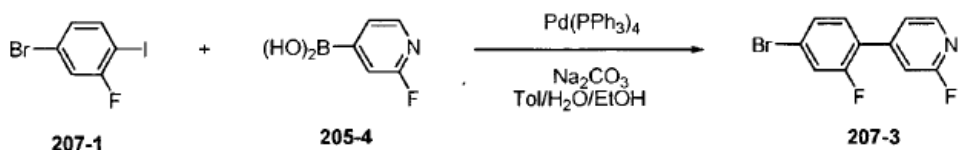
[0339] Etapa 2: A un tubo sellado se añadieron 5-bromo-2-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo 206-3 (42 mg, 0,16 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M 86-5 en éter (0,46 mL, 0,23 mmol), Pd(dba)₂ (4,4 mg, 0,008 mmol), Qphos (10,8 mg, 0,015 mmol) y THF (1 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 206-5. MS m/z 313,2 (M + 1).

[0340] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una mezcla de 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 206-5 (35 mg, 0,11 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (3 mL). Se evaporaron los disolventes a sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético 206-6, disuelto en DMF (2 mL). Se añadieron 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (23 mg, 0,13 mmol) y DIEA (98 µL, 0,56 mmol) a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (64 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se extrajo mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida 206. MS m/z 411,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (MeOD) δ 9.09(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.66(dd, 1H), 8.52(d, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.32(d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52(dt, 1H), 7.28(s, 1H), 3.93(s, 2H).

Ejemplo 51

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida (207)

[0341]



[0342] Etapa 1: A un tubo sellado se añadieron 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno 207-1 (600 mg, 2,0 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 205-4 (282 mg, 2,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol), Na₂CO₃ (636 mg, 6,0 mmol), tolueno (2 mL), H₂O (2 mL) y etanol (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano para producir 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoropiridina 207-3. MS m/z 270,1 (M + 1).

[0343] Etapa 2: A un tubo sellado se añadieron 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoropiridina 207-3 (210 mg, 0,76 mmol), cloruro de (2-terc-butoxi-2-oxoetil) zinc (II) 0,5 M 86-5 en éter (2,3 mL, 1,14 mmol), Pd(dba)₂ (22 mg, 0,04 mmol),

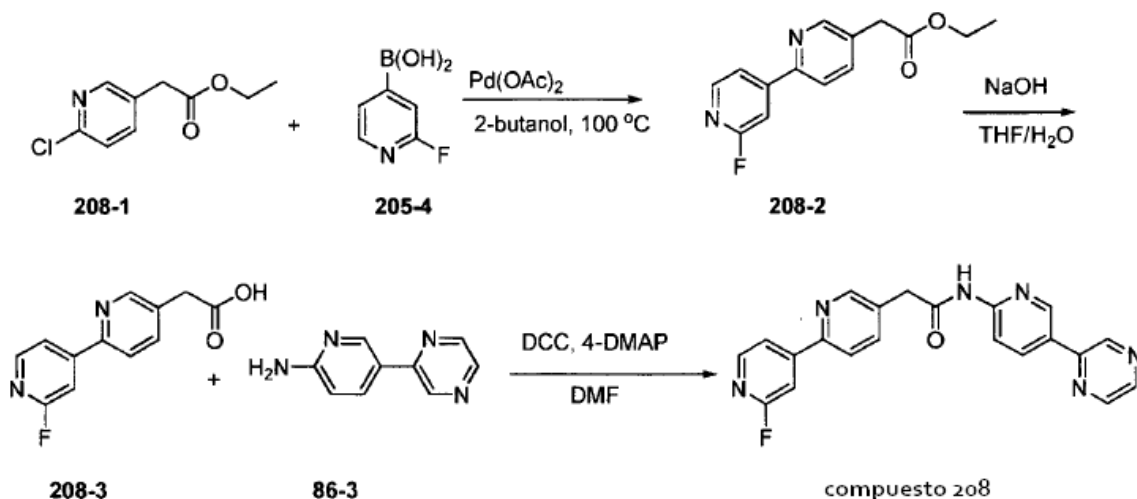
Qphos (54 mg, 0,07 mmol) y THF (5 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 1 minuto y se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 207-5. MS m/z 306,2 (M + 1).

[0344] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una mezcla de 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butilo 207-5 (100 mg, 0,33 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (3 mL). Se evaporaron los disolventes a sequedad bajo vacío elevado. El crudo de producto, ácido 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (50 mg, 0,20 mmol), disuelto en DMF (2 mL), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (53 mg, 0,24 mmol) y DIEA (174 µL, 1,0 mmol) se añadieron a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (114 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida 207. MS m/z 452,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8.21(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.30-7.21(m, 3H), 3.75(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.14(t, 2H), 3.09(t, 2H, J= 5.2 Hz), 2.09(s, 3H).

Ejemplo 52

2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (208)

[0345]



[0346] Etapa 1: A un matraz que contenía 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo 208-1 (300 mg, 1,5 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico 205-4 (318 mg, 2,25 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,075 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62 mg, 0,15 mmol), K₃PO₄ (800 mg, 9 mmol) bajo argón se añadió 2-butanol (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentraron a sequedad mediante rotavapor. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 40% en diclorometano para producir 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etilo 208-2 como un sólido amarillo. MS m/z 261,1 (M + 1).

[0347] Etapa 2: Se agitó a 65°C durante 3 horas una mezcla de 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etilo 208-2 (93 mg, 0,36 mmol) y NaOH (57 mg, 1,43 mmol) en THF (0,5 mL) y agua (0,5 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con una solución acuosa de HCl 3 N para ajustar el pH alrededor 3, y a continuación, se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se evaporó a sequedad y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo. La parte orgánica se concentró para producir ácido 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 como un sólido blanco pálido. MS m/z 233,1 (M + 1).

[0348] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0,18 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (31 mg, 0,18 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (45 mg, 0,22 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,9 mL). El crudo de producto se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (208).

il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 208 como un sólido blanco. MS m/z 387,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.73-8.71 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.94 (s, 2H).

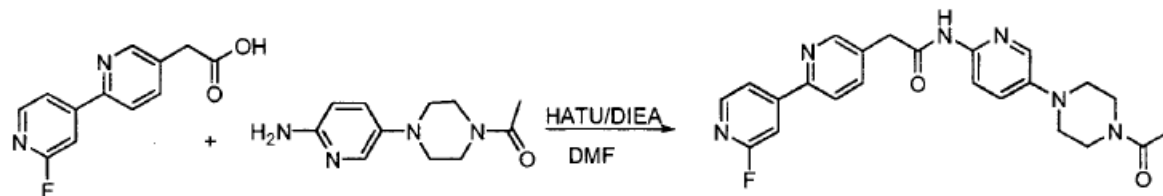
5 Ejemplo 53

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (209)

[0349]

10

15



20

208-3

111-4

compuesto 209

25

[0350] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0,18 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (40 mg, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 68 mg, 0,18 mmol) se añadieron DMF (1 mL) y diisopropil amina (DIEA, 0,15 mL, 0,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El crudo de producto, una solución clara en DMF, se sometió directamente a HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 209 como un sólido blanco. MS m/z 435,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

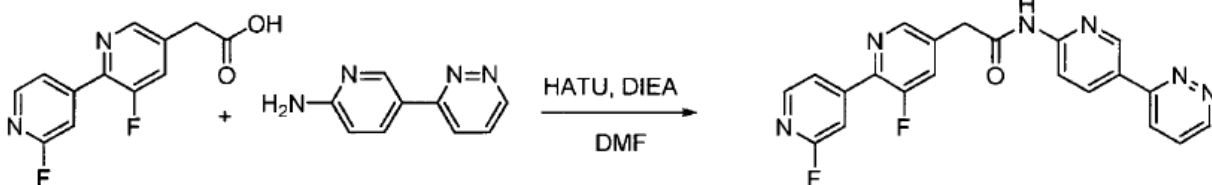
30

Ejemplo 54

2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (210)

35 [0351]

40



45

205-6

145-3

compuesto 210

50

[0352] Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (25 mg, 0,1 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0,1 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 38 mg, 0,1 mmol) se añadieron DMF (0,5 mL) y diisopropil amina (DIEA, 0,05 mL, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de crudo de producto en DMF se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(2',3-difluoro-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 210 como un sólido blanco. MS m/z 405,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.02 (s, 2H).

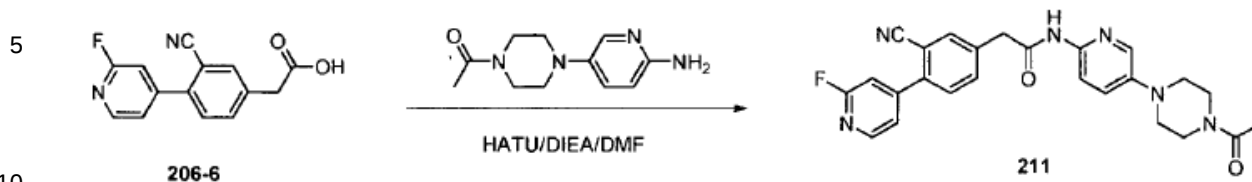
55

Ejemplo 55

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida (211)

60 [0353]

65

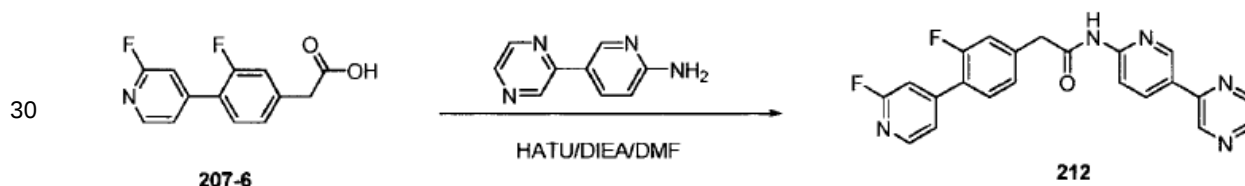


[0354] Etapa 1: Se añadieron ácido 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético 206-6 (50 mg, 0,20 mmol) disuelto en DMF (2 mL), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (52 mg, 0,23mmol) y DIEA (170 uL, 0,98 mmol) a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (111 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acetamida 211. MS m/z 459,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.64(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.71(d, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.49(s, 1H), 7.42(dd, 1H), 3.85(s, 2H), 3.59-3.54 (m, 4H), 3.15(t, 2H), 3.08(t, 2H), 2.04(s, 3H).

Ejemplo 56

2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (212)

[0355]

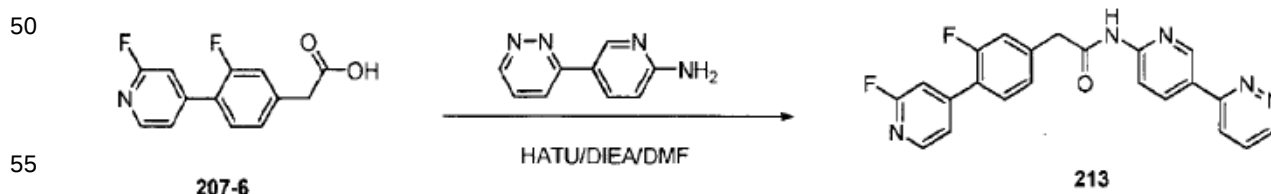


[0356] Etapa 1: Se añadieron el ácido 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (50 mg, 0,20 mmol), disuelto en DMF (2 mL), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) y DIEA (174 uL, 1,0 mmol) a la solución antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (114 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 212. MS m/z 404,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.10(s, 1H), 9.31(d, 1H), 9.11(dd, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 8.63(d, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.34(d, 1H), 8.21(d, 1H), 7.70-7.52(m, 2H), 7.43-7.34(m, 3H), 3.89(s, 2H).

Ejemplo 57

2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (213)

[0357]

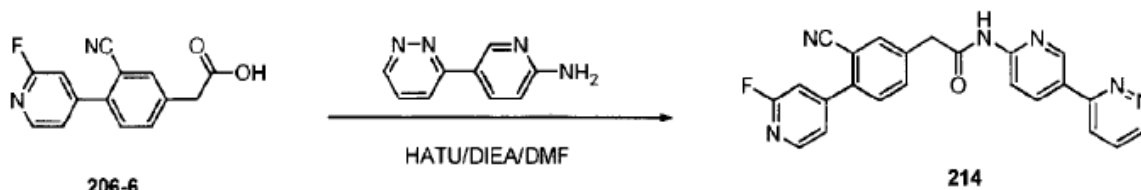


[0358] Etapa 1: Se añadieron a la solución ácido 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (37 mg, 0,15 mmol), disuelto en DMF (2 mL), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0,18 mmol) y DIEA (131 uL, 0,75 mmol) antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (86 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(3-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il) acetamida 213. MS m/z 404,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.11(s, 1H), 9.22(dd, 1H), 9.13(dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.34(d, 1H), 8.29(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.83-7.78(m, 1H), 7.71-7.65(m, 1H), 7.60-7.57(m, 1H), 7.44-7.35(m, 3H), 3.90(s, 2H).

Ejemplo 58

2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (214)

[0359]

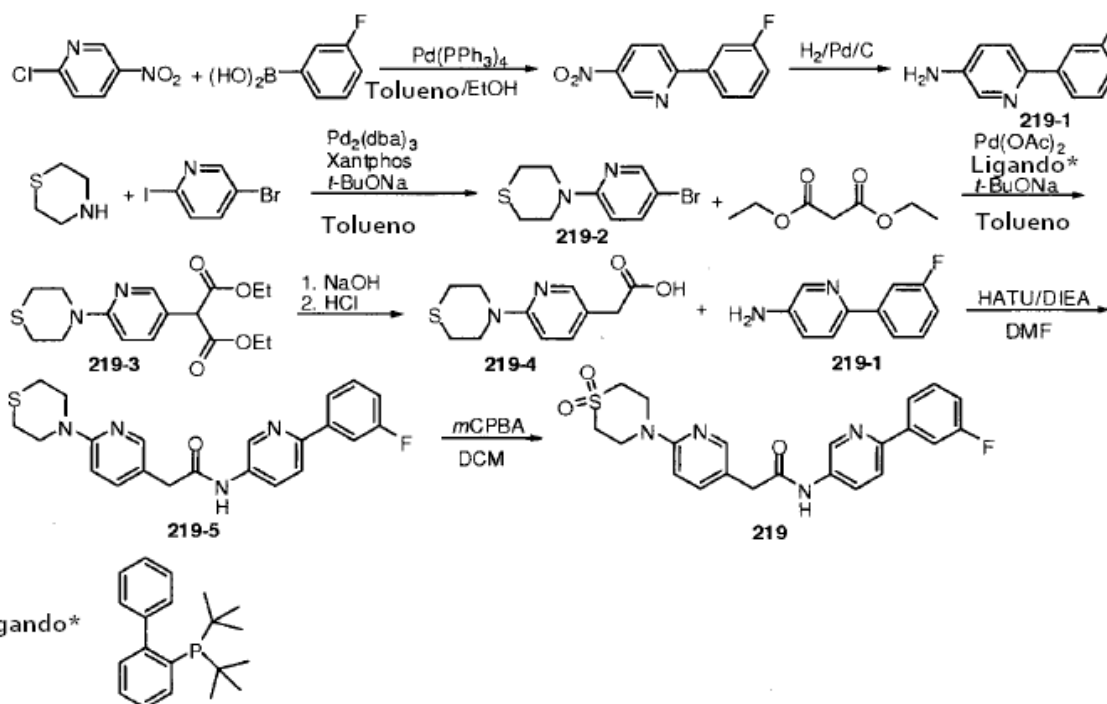


[0360] Etapa 1: Se añadieron a la solución ácido 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)acético 206-6 (38 mg, 0,15 mmol), disuelto en DMF (2 mL), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0,18 mmol) y DIEA (131 μ L, 0,75 mmol) antes de añadir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (86 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(3-ciano-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 214. MS m/z 411,2 ($M + 1$); 1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.14(s, 1H), 9.23(dd, 1H), 9.13(d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.42(d, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.86-7.78(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.50(s, 1H), 3.97(s, 2H).

Ejemplo 59

N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida (219)

[0361]



[0362] Etapa 1. A un matraz de base redonda se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (3,2 g, 20 mmol), ácido (3-fluorofenil) borónico (2,8 g, 20 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,46 g, 0,4 mmol), tolueno (60 mL), etanol (20 mL) y Na₂CO₃ (2 M,

20 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y se puso a reflujo a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con 50% a 100% de acetato de etilo en hexano y se obtuvo 2-(3-fluorofenil)-5-nitropiridina como sólido amarillo. MS m/z 219.1 (M + 1).

[0363] Etapa 2. A un matraz de base redonda se añadió 2-(3-fluorofenil)-5-nitropiridina (3,8 g, 17 mmol), Pd/C (0,5 g) y metanol (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno mediante el acoplamiento de un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se gaseó con nitrógeno y se extrajo el sólido mediante filtración. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor para producir 6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina 219-1 como un sólido marrón. MS m/z 189,1 (M + 1).

[0364] Etapa 3. Se agitó bajo argón a 98°C durante 3 horas una mezcla de tiomorfolina (1,03 g, 10,0 mmol), 5-bromo-2-yodopiridina (3,69 g, 13 mmol), Pd₂(dba)₃ (200 mg, 0,2 mmol), xantphos (510 mg, 0,6 mmol) y t-BuONa (1,44 g, 15 mmol) en tolueno (50 ml). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo al 0-5% en hexanos como eluyente para producir 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 como un sólido.

[0365] Etapa 4. Se agitó bajo argón a 98°C durante 1 hora una mezcla de 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 (2,37 g, 9,15 mmol), malonato de dietilo (2,04 g, 12,8 mmol), Pd(OAc)₂ (102 mg, 0,46 mmol), bifeníl-2-il-di-terc-butilfosfina (270 mg, 0,9 mmol) y t-BuONa (1,76 g, 18,3 mmol) en tolueno (45 ml). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para producir 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)malonato de dietilo 219-3.

[0366] Etapa 5. Se agitó 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)malonato 219-3 (564 mg, 1,67 mmol) con NaOH (334 mg, 8,35 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 ml) durante 4 horas. Se añadió una solución de HCl para ajustar el pH alrededor de 1 y la mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 1 hora. A continuación, se utilizó Na₂CO₃ para ajustar el pH alrededor de 4 antes de evaporar los disolventes. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la extracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante rotavapor. La purificación con HPLC de fase inversa produjo ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4.

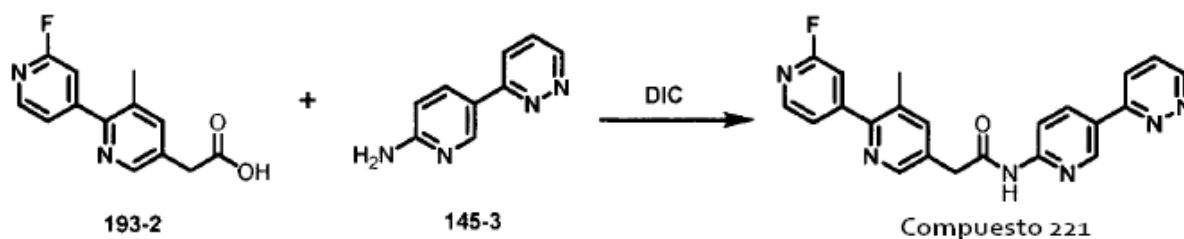
[0367] Etapa 6. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4 (92 mg, 0,39 mmol), 6-(3-fluorofenil)piridin-3-amina 219-1 (73 mg, 0,39 mmol), HATU (162 mg, 0,43 mmol) y DIEA (104 ml, 0,6 mmol) en DMF (1,0 ml). A continuación, se redistribuyó entre agua (30 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante rotavapor. La cromatografía en columna en gel de sílice (con acetato de etilo/hexanos de 1:10 a 2:1 como eluyente) produjo N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 como sólido.

[0368] Etapa 7. Se trató con mCPBA en DCM (2 ml) a 0°C N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 (114 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante rotavapor. El residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa y produjo N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219 como un sólido. MS m/z 396,3 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.92~7.80 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 4.06~4.01 (m, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.10~3.05 (m, 4 H).

Ejemplo 60

2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (221)

[0369]

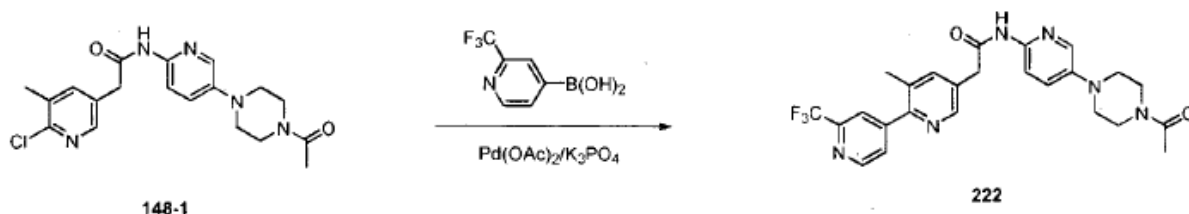


[0370] A la mezcla de ácido 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (25 mg, 0,1 mmol) y 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 mL) se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (22 mL, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se extrajo el disolvente mediante rotavapor y el residuo se disolvió en DMSO y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 221 como un sólido blanco. MS m/z 401,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ11.09 (s, 1H), 9.17 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 61

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (222)

[0371]

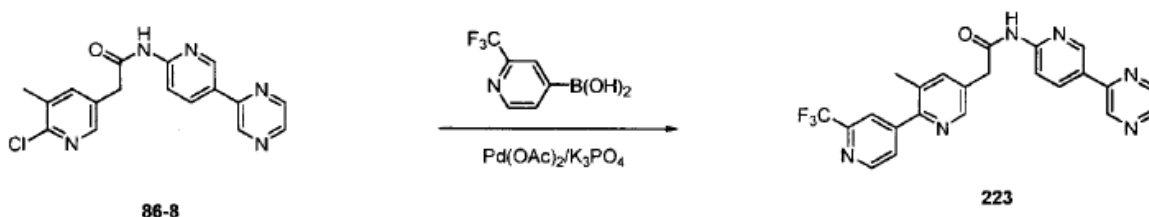


[0372] A un tubo sellado se añadieron N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (123 mg, 0,32 mmol), ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (61 mg, 0,32 mmol), Pd(OAc)₂ (3,6 mg, 0,016 mmol), 2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)diclohexilfosfina (13,0 mg, 0,032 mmol) y K₃PO₄ (202 mg, 0,95 mmol). A continuación, el tubo y su contenido se purgaron con nitrógeno. Después de desgasear, se añadió tolueno (1,0 mL), la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (8 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 222. MS m/z 498,8 (M+1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ8.81 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo 62

2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (223)

[0373]

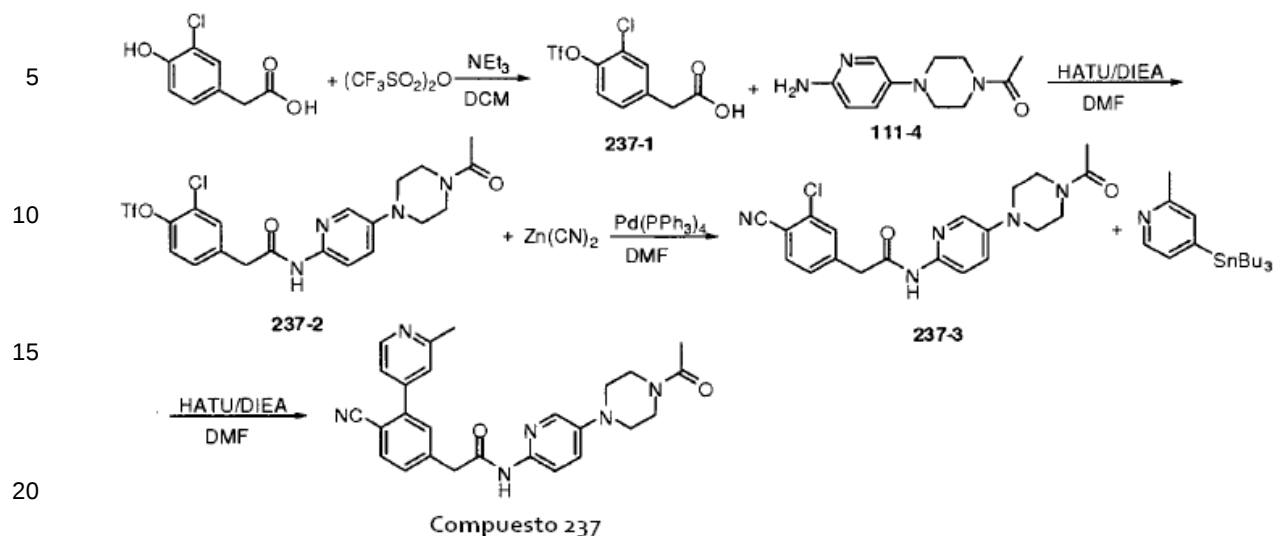


[0374] A un tubo sellado se añadieron 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 (85 mg, 0,25 mmol), ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (48 mg, 0,25 mmol), Pd(OAc)₂ (2,8 mg, 0,013 mmol), 2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)diclohexilfosfina (10,2 mg, 0,025 mmol) y K₃PO₄ (159 mg, 0,75 mmol). A continuación, el tubo y su contenido se purgaron con nitrógeno. Después de desgasear, se añadió tolueno (1,0 mL), la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (8 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-(3-metil-2'-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 223. MS m/z 450,8 (M+1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ9.01 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.56-8.51 (m, 2H), 8.37 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 63

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (237)

[0375]



[0376] Etapa 1. A una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (560 mg, 3,00 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (888 mg, 3,15 mmol) en DCM (30 ml) se añadió trietilamina (1,1 ml, 8,06 mmol) y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se lavó con una solución de HCl (1N, 30 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante rotavapor para producir ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acético 237-1 (749 mg, crudo) que se utilizó directamente para la reacción sin purificación adicional.

[0377] Etapa 2. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acético 237-1, 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (112 mg, 0,51 mmol), HATU (232 mg, 0,61 mmol) y DIEA (0,26 ml, 1,49 mmol) en DMF (2,0 ml). La solución se sometió directamente a HPLC de fase inversa para producir trifluorometanosulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenilo 237-2.

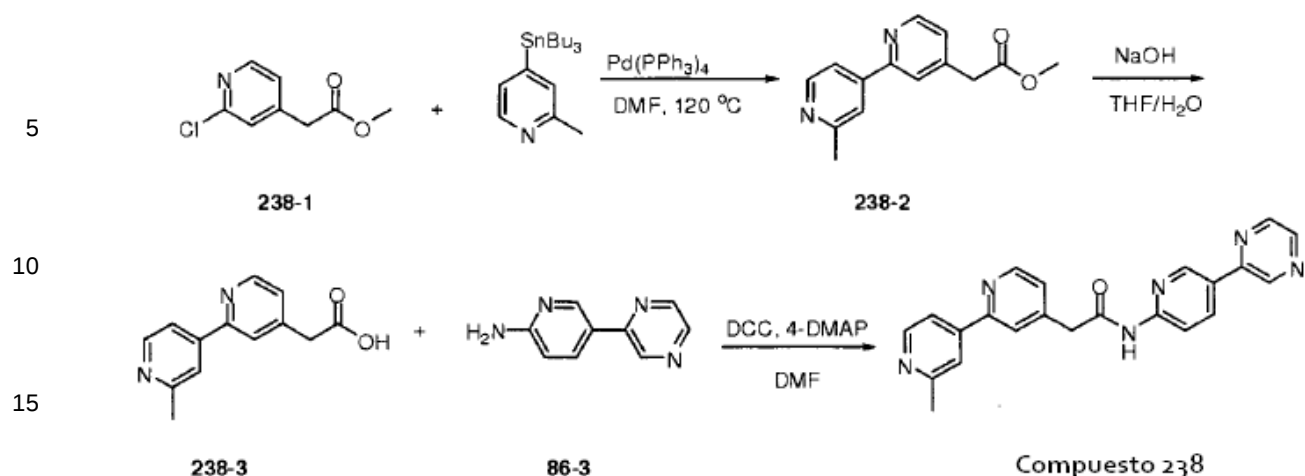
[0378] Etapa 3. Se agitó a 80°C bajo argón durante 96 horas una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenilo 237-2 (65 mg, 0,125 mmol), Zn(CN)₂ (30 mg, 0,255 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol) en DMF (0,6 ml). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo, y se concentró mediante la evaporación de disolventes. El residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como sólido 237-3.

[0379] Etapa 4. Se agitó a 118°C bajo argón durante la noche una mezcla de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como sólido 237-3 (17 mg, 0,043 mmol), 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (24,5 mg, 0,064 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,0043 mmol) en DMF (0,6 ml). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite mientras se lavaba y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). A continuación, se lavó con agua (40 ml) y se extrajo con HCl 0,5 N (30 ml). Después de tratar la extracción acuosa con Na₂CO₃ para ajustar el pH alrededor de 9, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron mediante rotavapor y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con MeOH en acetato de etilo (0 a 5%) como eluyente para producir N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida como sólido 237. MS m/z 455,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8.62 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.02 (bs, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.53~7.47 (m, 2 H), 7.34 (bs, 1 H), 7.31~7.26 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.80~3.75 (m, 2 H), 3.65~3.60 (m, 2 H), 3.16~3.08 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H).

Ejemplo 64

2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (238)

[0380]



[0381] Etapa 1: A un matraz que contenía 2-(2-cloropiridin-4-il)acetato de metilo 238-1 (1,00 g, 5,38 mmol), 2-metil-4-(tributilestannil)piridina (2,06 g, 5,38 mmol), Pd(PPh₃)₄ (594 mg, 0,54 mmol) se añadió bajo argón DMF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 10 h horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a sequedad mediante rotavapor. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluyó con metano al 5% en diclorometano para producir 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metilo 238-2 como un aceite naranja oscuro. MS m/z 243,1 (M + 1).

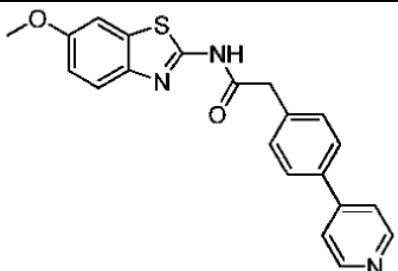
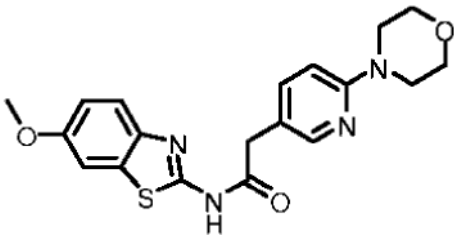
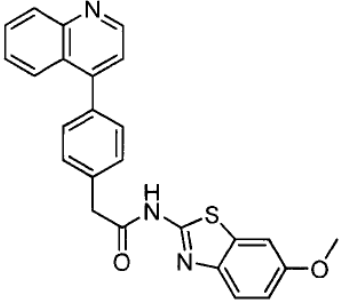
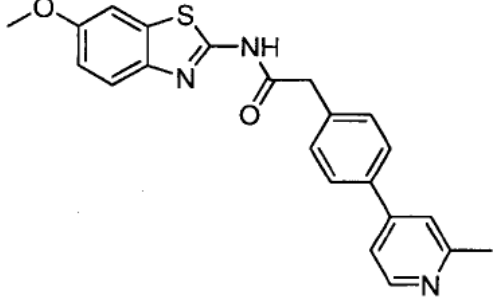
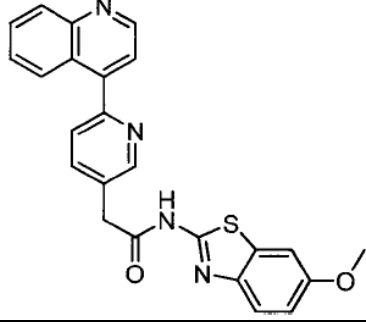
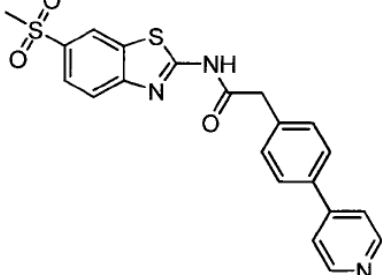
[0382] Etapa 2: Se agitó a 80°C durante 3 horas una mezcla de 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metilo 238-2 (621 mg, 2,56 mmol) y NaOH (409 mg, 10,24 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (6 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con una solución acuosa de HCl 3N para ajustar el pH alrededor de 4, y a continuación se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se evaporó a sequedad y el sólido restante se extrajo con metanol al 20% en acetato de etilo. La extracción orgánica se concentró para producir ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético 238-3 como un sólido blanco pálido. MS m/z 229,1(M + 1).

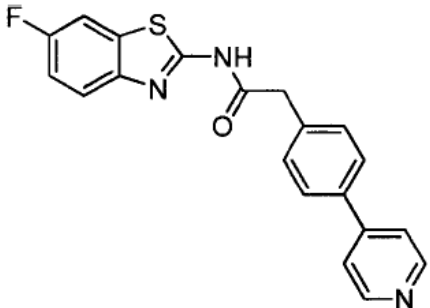
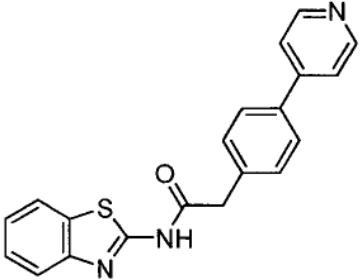
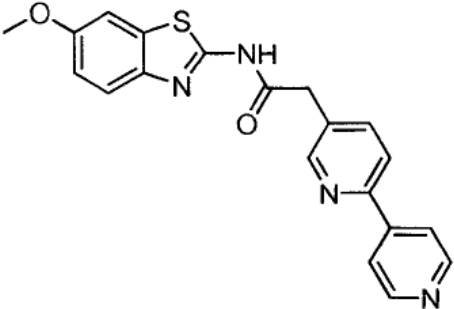
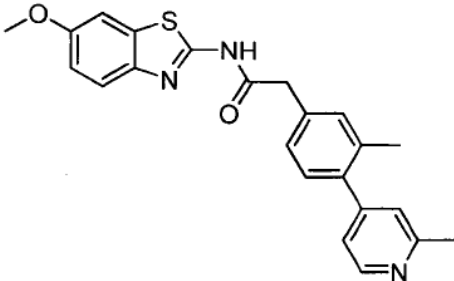
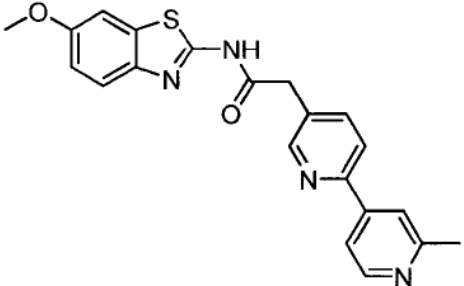
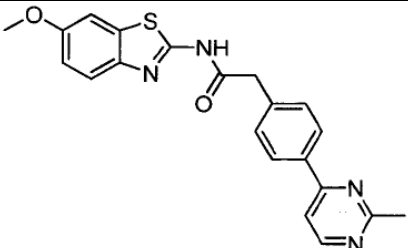
[0383] Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas una mezcla de ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético 238-3 (46 mg, 0,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (34 mg, 0,2 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (50 mg, 0,24 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,9 mL). El crudo de producto se filtró para extraer el material insoluble y el filtrado se sometió directamente a purificación por HPLC de fase inversa para producir 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 238 como un sólido blanco. MS m/z 383,1 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.30(d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

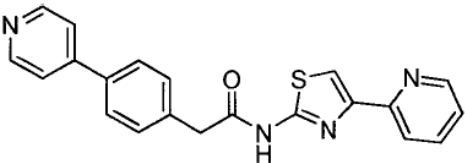
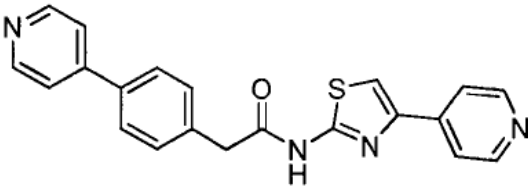
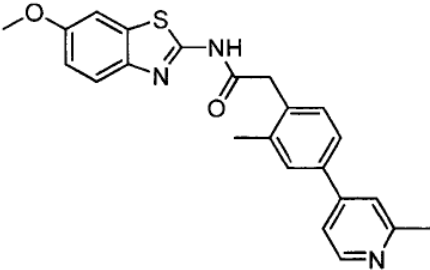
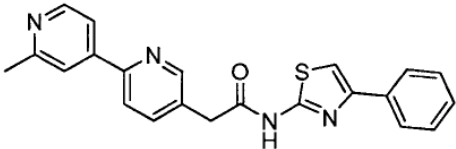
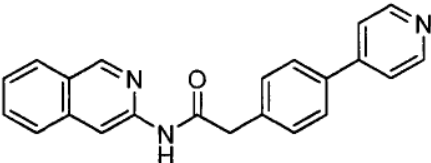
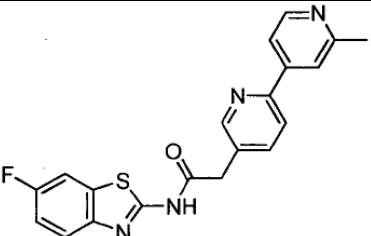
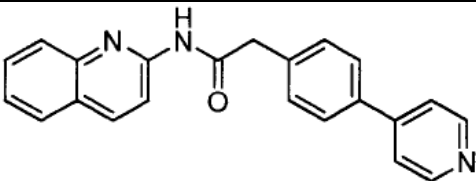
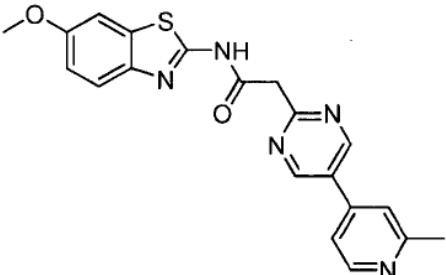
[0384] Los compuestos de ejemplos se resumen en la tabla 1, con valores IC₅₀ medidos utilizando los ensayos de informadores Wnt-Luc.

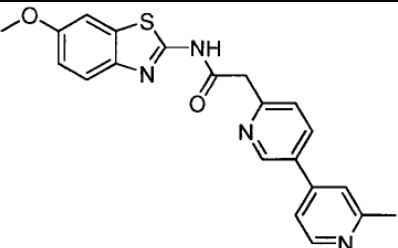
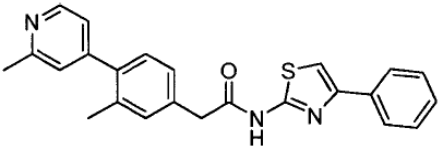
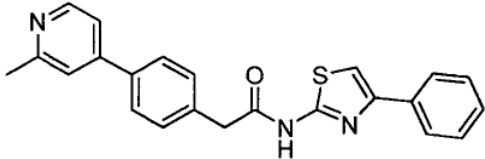
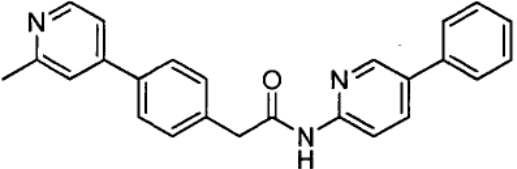
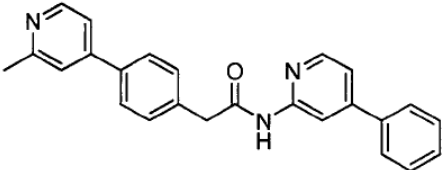
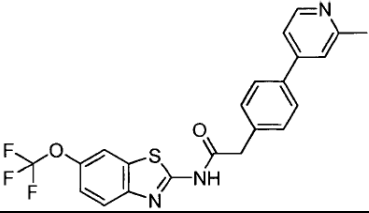
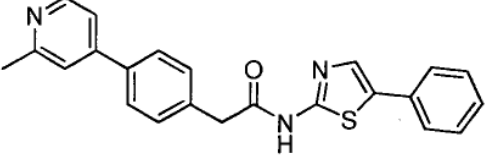
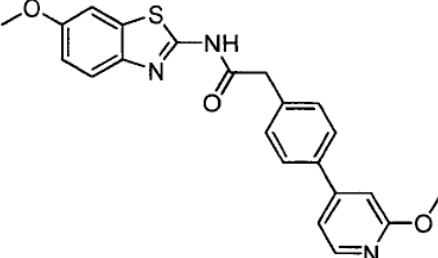
Tabla 1

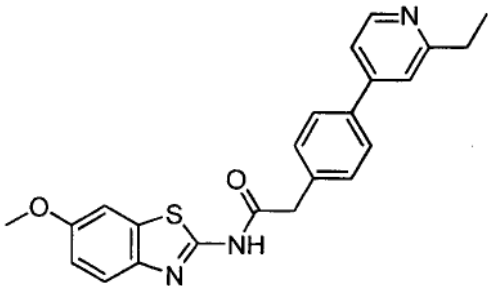
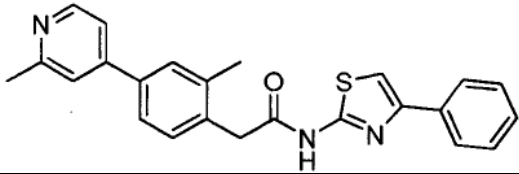
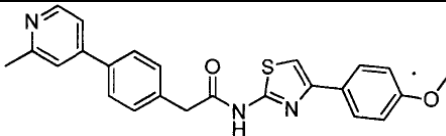
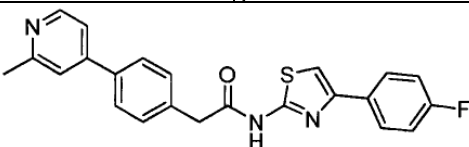
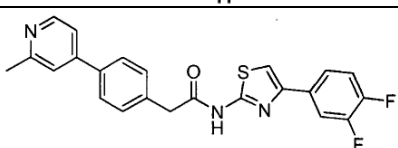
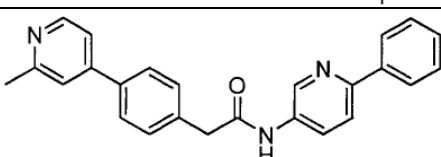
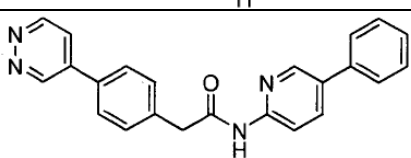
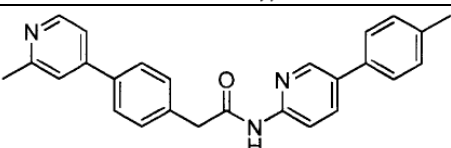
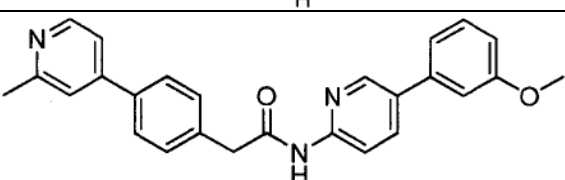
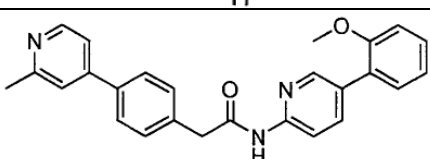
Compuesto	Estructura	MS (m/z) (M+1)	Tiempo de retención LC (min)	IC ₅₀ (nM)
1		485,30	1,465	1,5
2		398,2	1,48	

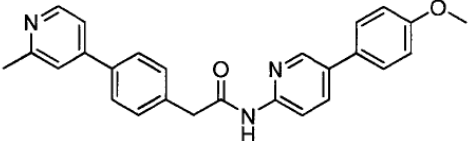
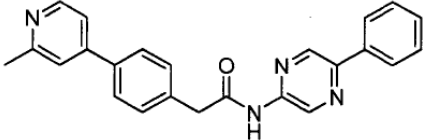
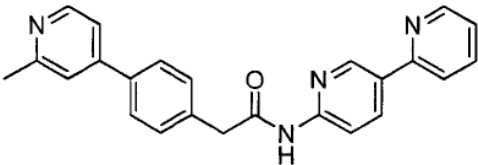
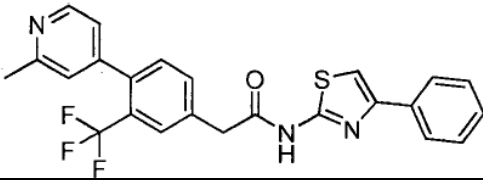
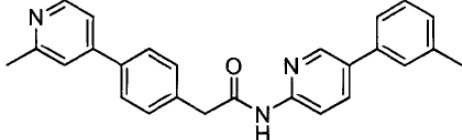
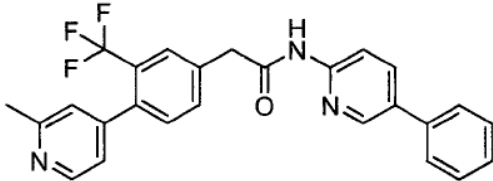
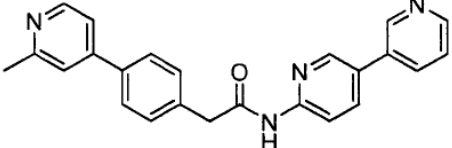
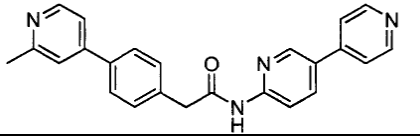
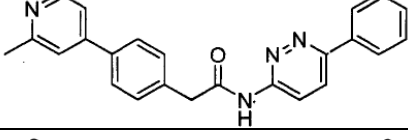
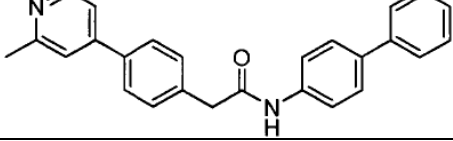
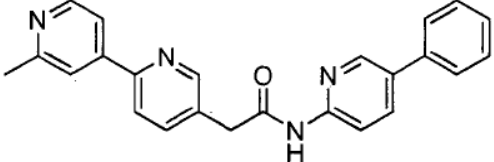
3		376,10	1,445	1,6
4		385,2	1,342	774
5		426,12	1730	481,3
6		390,12	1,581	0,5
7		427,12	1,573	405,9
8		424,07	1,195	13,8

9		364,08	1,526	18,6
10		346,09	1,487	581,4
11		377,10	1,361	20,0
12		404,14	1,562	2,4
13		391,12	1,372	15,1
14		391,12	2,098	54,9

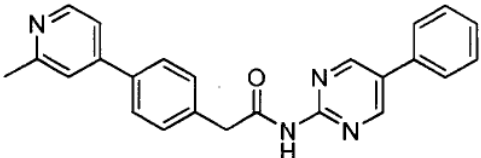
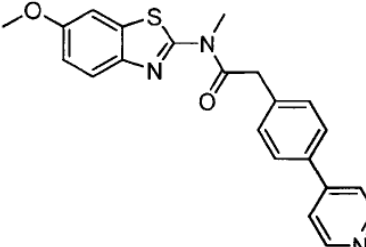
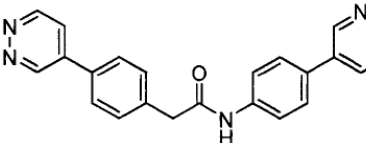
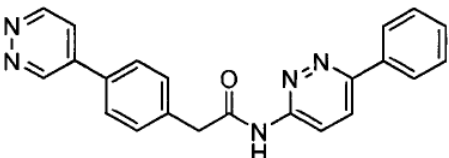
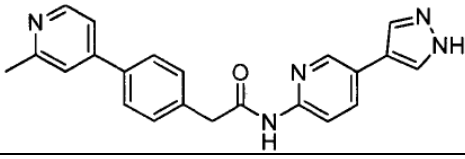
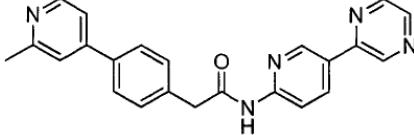
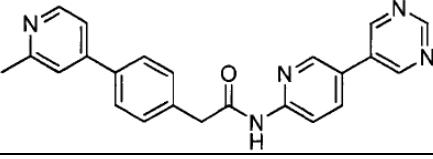
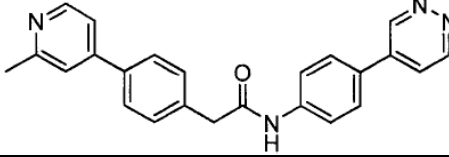
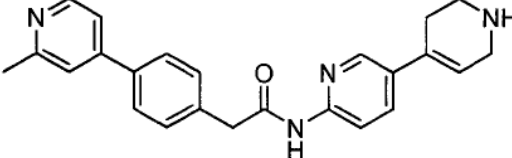
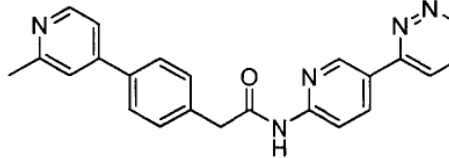
15		373,10	0,924	669
16		373,10	1,203	110,6
17		404,14	1,552	6,8
18		387,12	1,590	22,2
19		340,14	1,45	211,1
20		379,10	1,528	114,9
21		340,14	1,258	834,8
22		392,11	1,515	1243

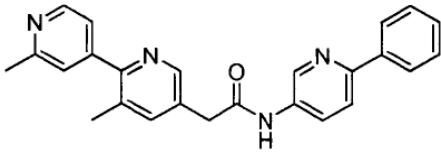
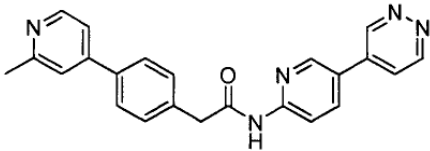
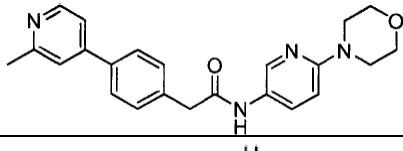
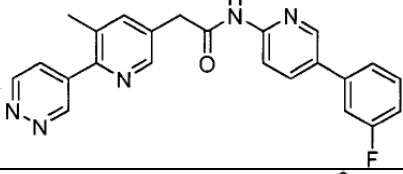
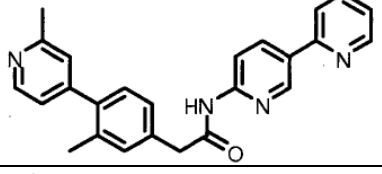
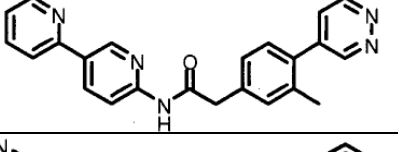
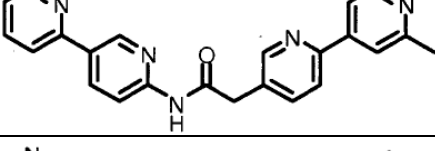
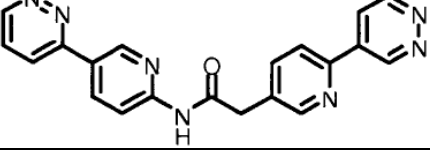
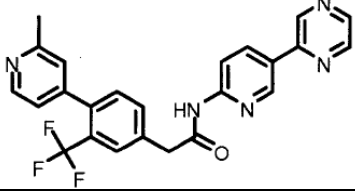
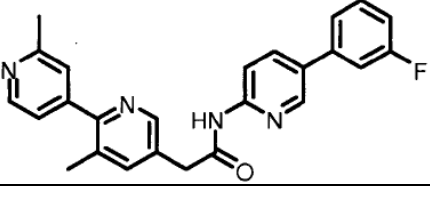
23		391,12	1,454	34,6
24		400,14	1,777	5,0
25		386,12	1,686	19,5
26		380,17	1,717	< 0,4
27		380,17	2,518	806,6
28		444,09	1,988	505,4
29		386,12	1,641	18,9
30		406,11	2,051	19,0

31		404,14	1,576	28,0
32		400,14	1,776	16,0
33		416,14	1,722	19,4
34		404,12	1,773	92,3
35		422,11	1,857	24,7
36		380,17	1,916	< 0,11
37		367,15	1,934	28
38		394,18	1,441	0,85
39		410,18	1,591	1,4
40		410,18	1,508	92,9

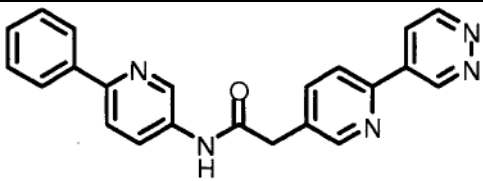
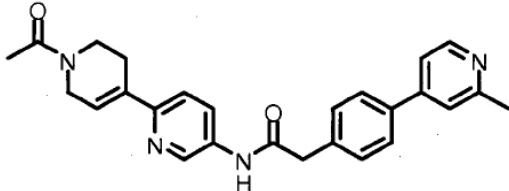
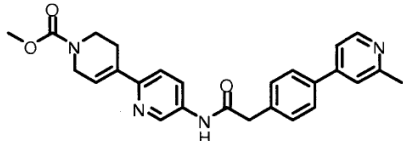
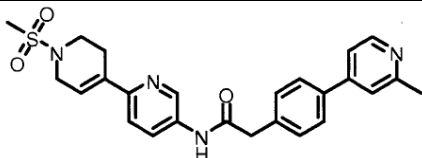
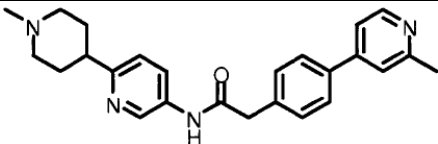
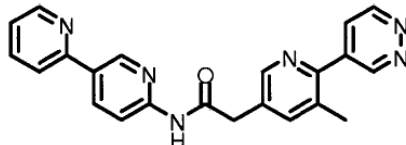
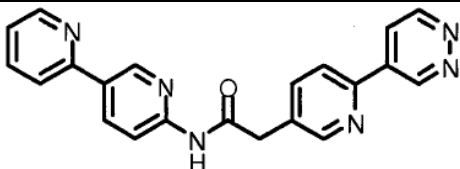
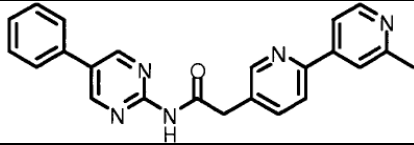
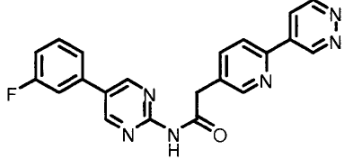
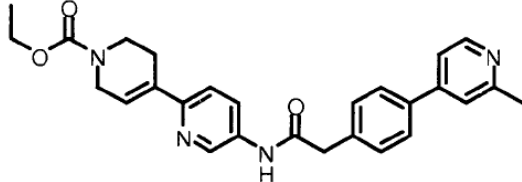
41		410,18	1,606	0,88
42		381,16	1,747	4,0
43		381,16	1,016	4,7
44		454,11	2,086	2,5
45		394,18	1,635	0,87
46		448,16	1,838	0,68
47		381,16	0,892	0,07
48		381,16	0,899	2,8
49		381,16	1,470	0,14
50		379,17	2,086	0,24
51		381,16	1,392	< 0,14

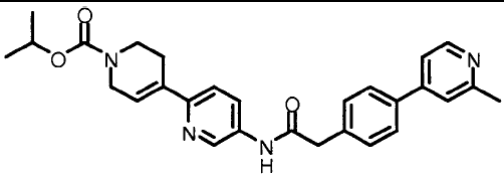
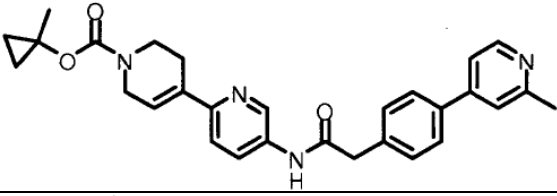
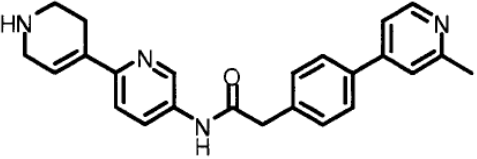
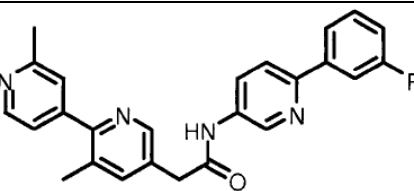
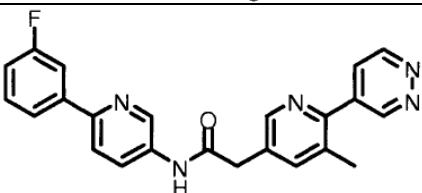
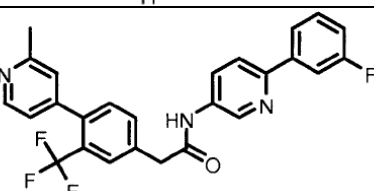
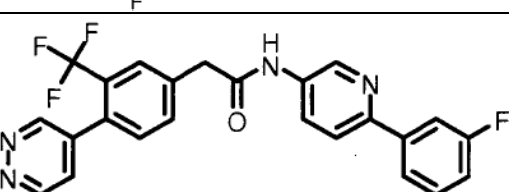
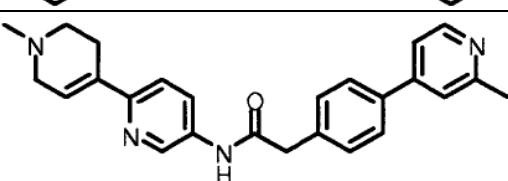
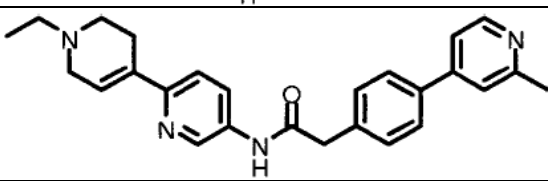
52		381,16	1,53	5,5
53		355,15	1,394	0,62
54		367,15	1,296	1,6
55		398,16	1,594	0,89
56		398,16	1,651	< 0,09
57		416,24	0,764	40,3
58		417,22	1,015	565,2
59		380,17	0,935	< 0,11
60		365,08	1,703	140,8

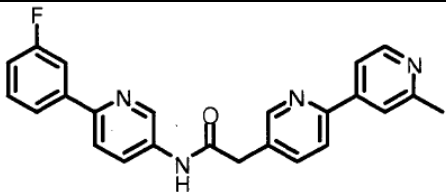
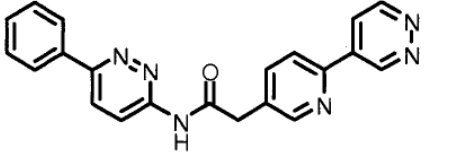
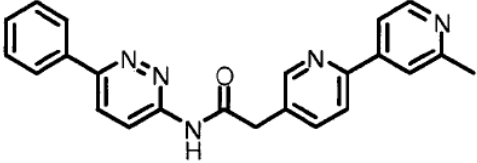
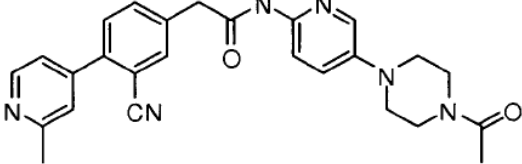
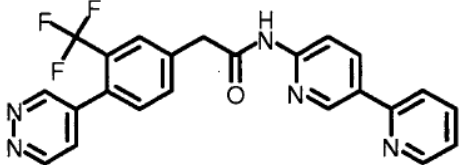
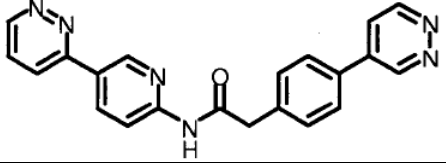
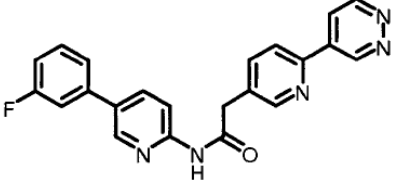
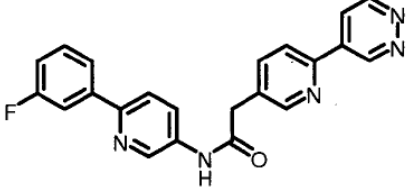
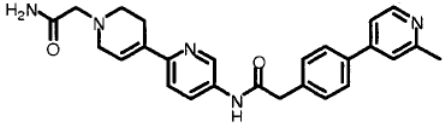
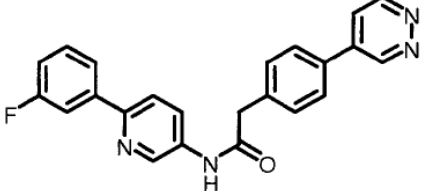
61		381,16	1,436	16,0
62		390,12	1,572	188,8
63		367,15	1,004	0,948
64		368,14	1,708	0,68
65		370,16	1,75	2,0
66		382,16	1,124	0,36
67		382,16	1,148	0,42
68		381,16	1,149	1,4
69		385,19	0,806	41,8
70		382,16	0,585	0,15

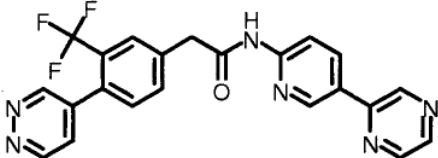
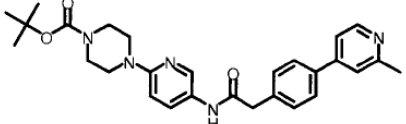
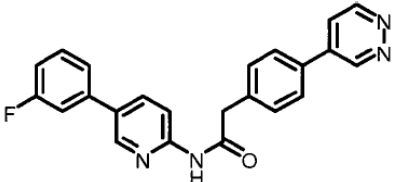
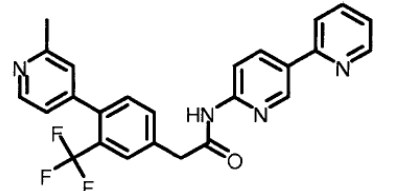
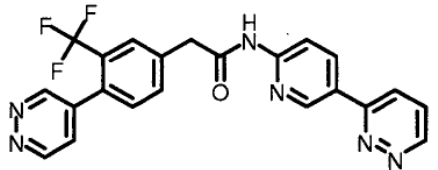
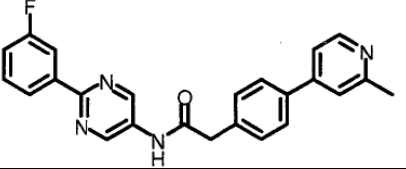
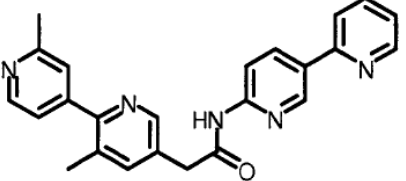
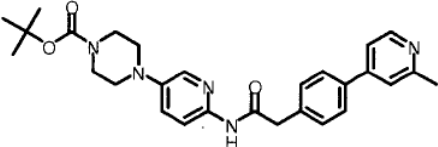
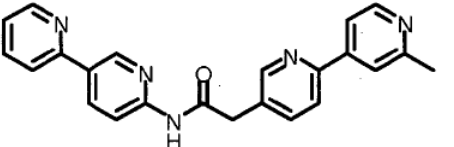
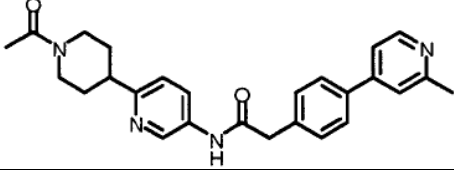
71		395,18	1,110	0,71
72		382,16	0,431	1,1
73		389,19	0,823	615,7
74		400,1	1,655	< 0,1
75		395,20	1,068	0,1
76		382,20	1,159	0,12
77		383,20	0,859	1,3
78		370,10	0,878	9
79		450,20	1,251	0,13
80		413,20	1,538	0,13

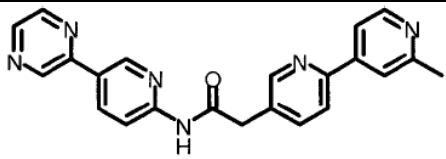
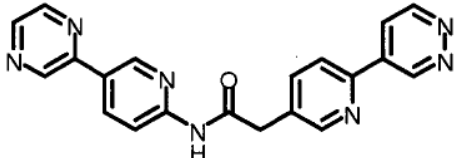
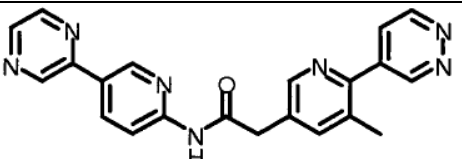
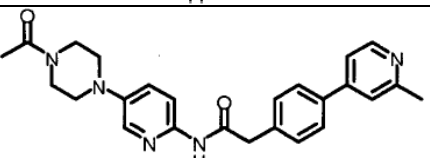
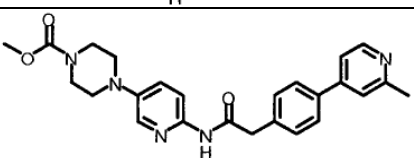
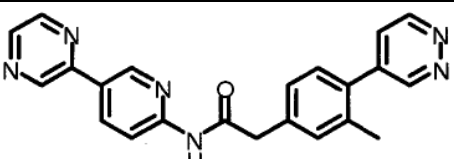
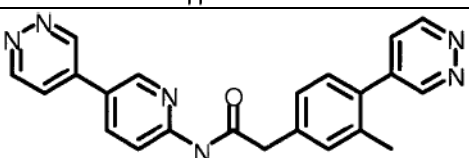
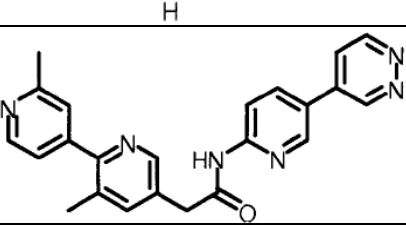
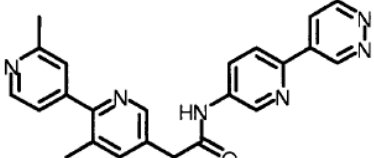
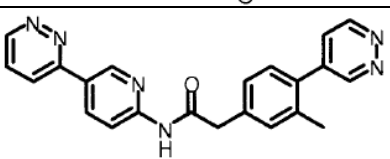
81		465,20	1,837	0,2
82		382,20	1,016	0,9
83	 ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).	399,20	1,505	0,06
84	 ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).	399,20	1,456	128
85		382,20	1,022	37
86		397,20	1,074	0,38
87		382,20	1,428	0,72
88		381,2	1,15	0,38

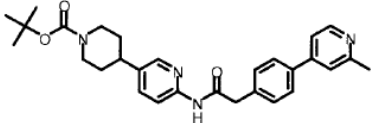
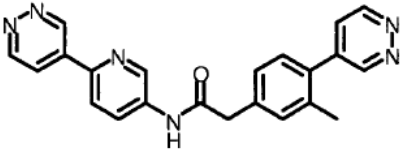
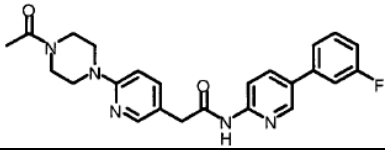
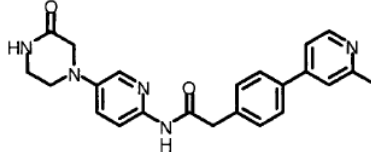
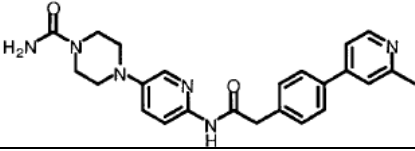
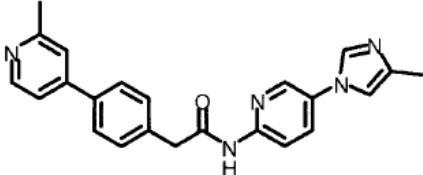
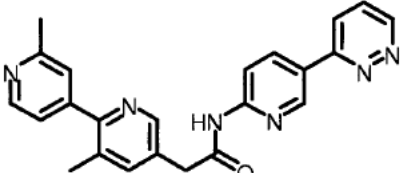
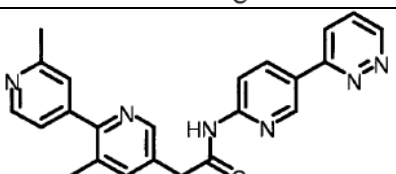
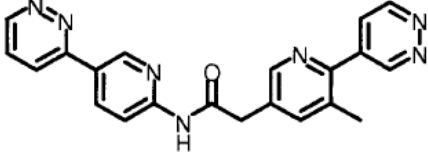
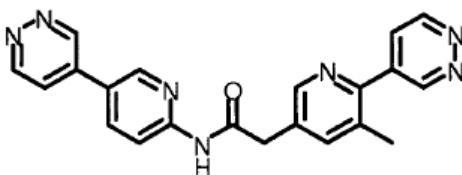
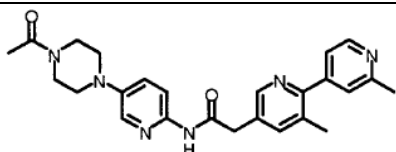
89		368,2	1,19	2,8
90		472,1	0,931	0,66
91		443,1	1,089	0,3
92		463,1	1,052	31
93		401,2	0,775	705
94		383,20	0,983	2,1
95		369,2	1,23	1,8
96		382,1	1,274	2,5
97		387,10	1,901	
98		457,2	1,159	

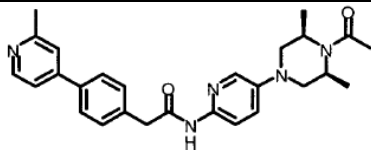
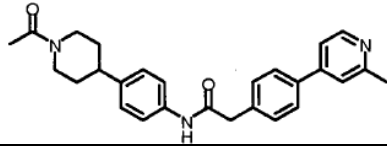
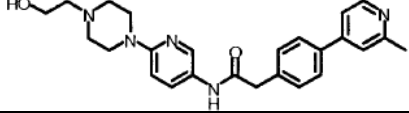
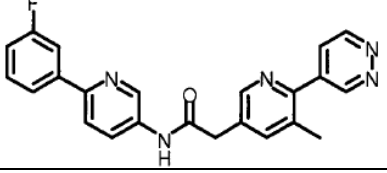
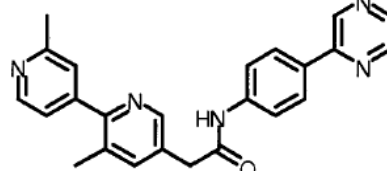
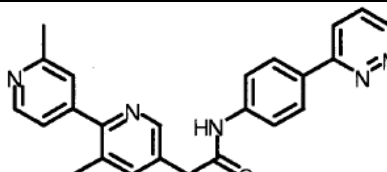
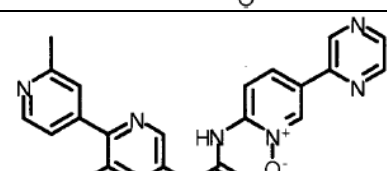
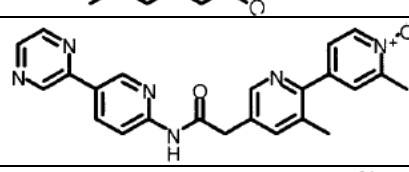
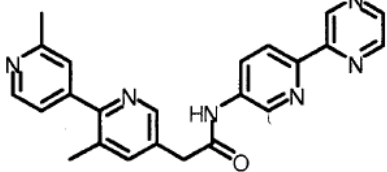
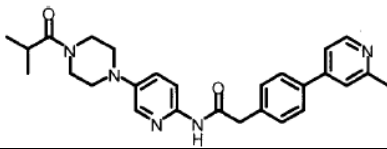
99		471,2	1,277	
100		483,2	1,280	
101		385,2	0,791	66
102		413,20	1,393	0,23
103		400,20	1,496	0,59
104		466,20	1,669	0,29
105		453,10	1,940	0,11
106		399,2	0,781	19
107		413,2	0,810	35

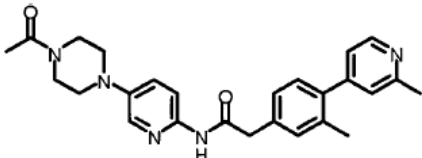
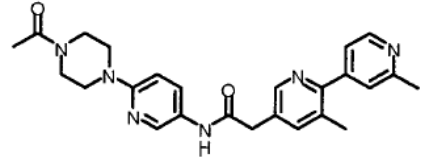
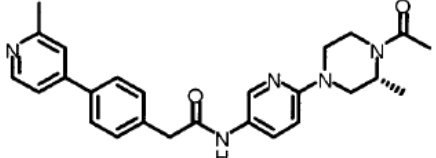
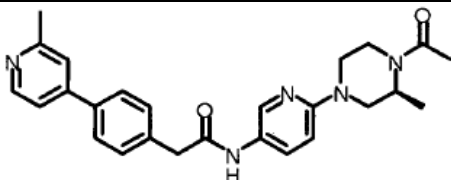
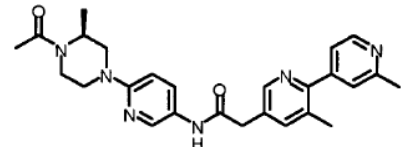
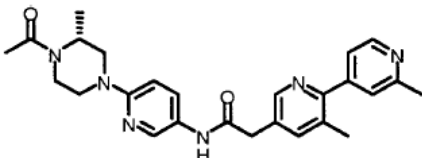
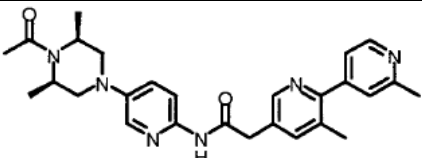
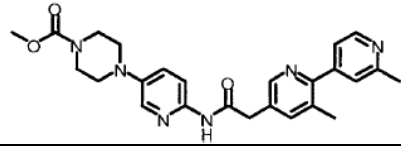
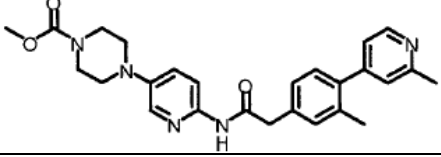
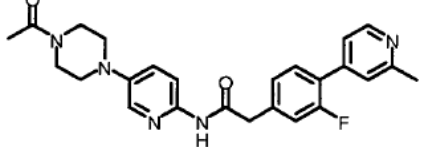
108		399,2	1,354	0,2
109		369,2	1,74	1,3
110		382,2	1,36	0,08
111		455,2		0,11
112		436,10	1,915	0,1
113		369,20	1,759	0,8
114		386,10	1,709	0,6
115		386,10	4,545	1,6
116		442,20	0,781	12,4
117		385,10	1,611	1,1

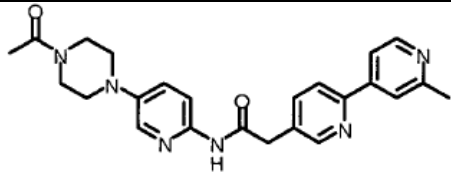
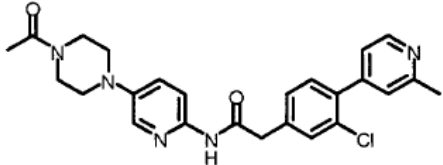
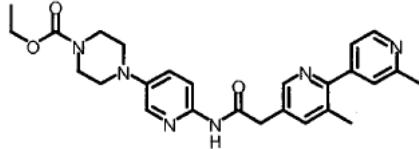
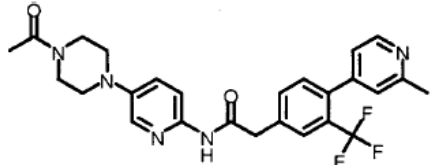
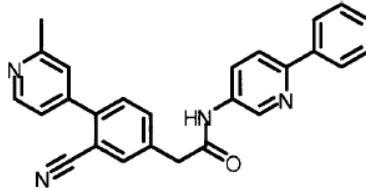
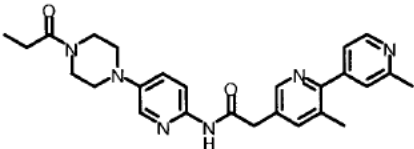
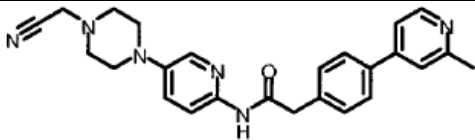
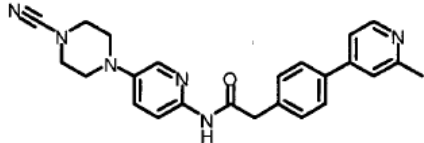
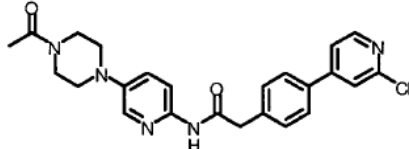
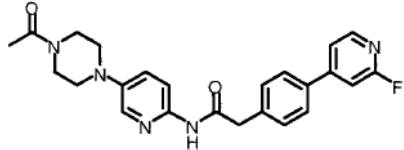
118		437,10	1,395	0,1
119		488,20	1,234	1,3
120		385,10	1,787	0,1
121		449,20	1,230	0,1
122		437,10	1,459	0,2
123		399,10	1,611	0,9
124		396,20	0,949	0,2
125		488,20	1,408	0,2
126		382,20	0,947	0,5
127		429,20	0,801	780

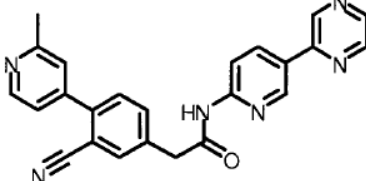
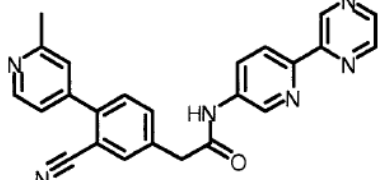
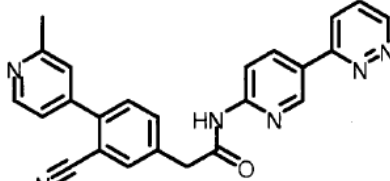
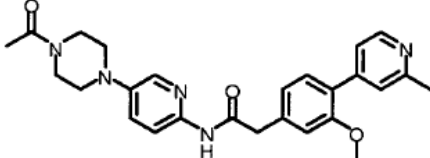
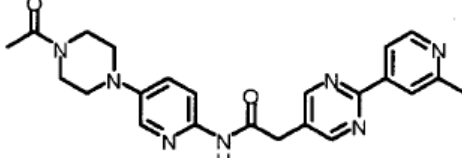
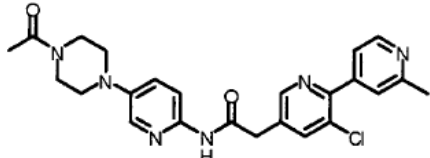
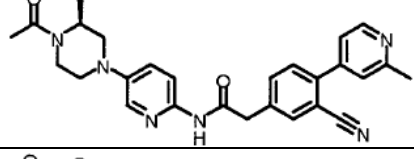
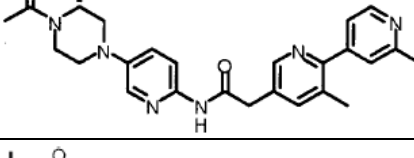
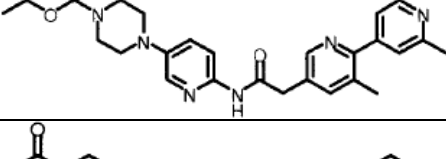
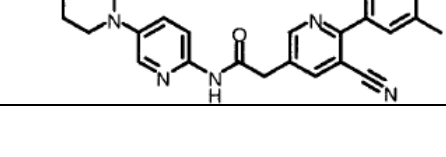
128		383,20	1,080	0,4
129		370,20	1,173	7,1
130		384,20	2,383	0,7
131		430,20	0,880	0,3
132		446,20	1,042	0,1
133		383,20	1,369	0,1
134		383,20	0,958	0,8
135		397,20	2,197	3,2
136		397,10	0,918	127
137		383,20	1,220	0,9

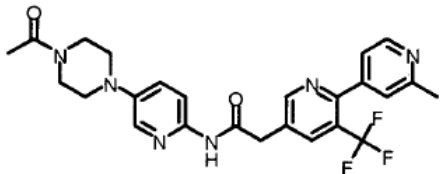
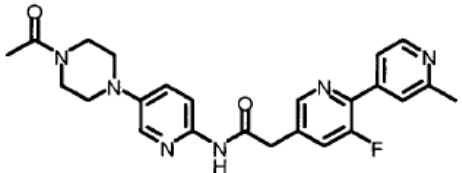
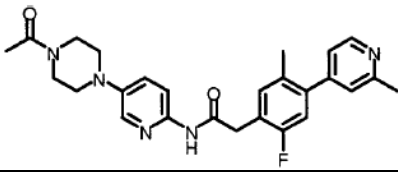
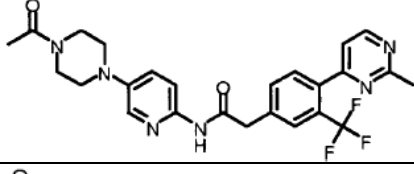
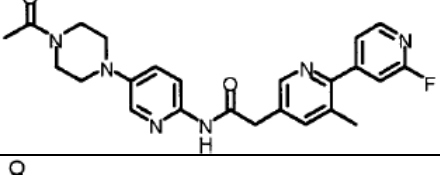
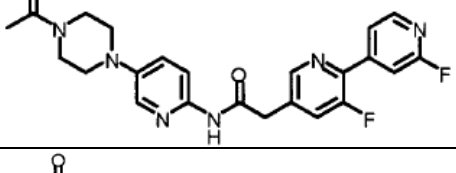
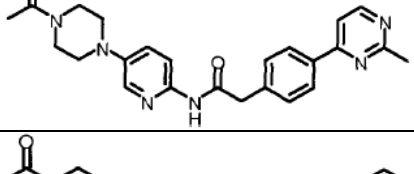
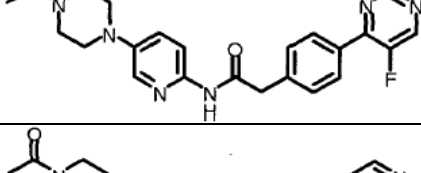
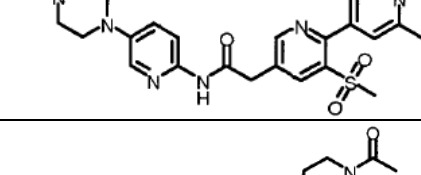
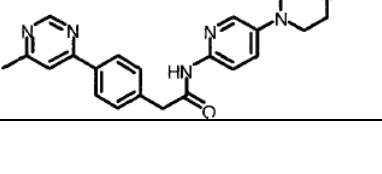
138		487,20	1,545	2,7
139		383,20	1,221	10,3
140		434,20	1,433	4,3
141		402,10	0,826	19,5
142		431,20	0,885	1,4
143		384,10	0,948	0,6
144		430,20	0,843	17,4
145		397,20	0,950	1,0
146		384,20	1,004	5,7
147		384,20	0,979	55
148		445,20	0,772	1,6

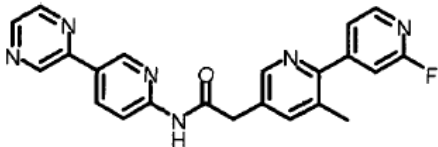
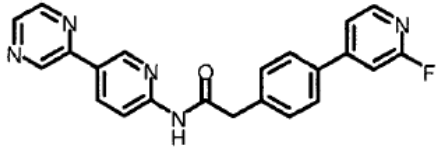
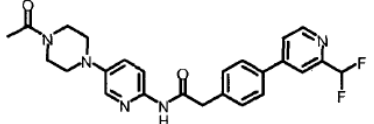
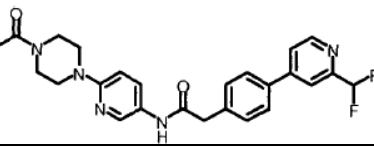
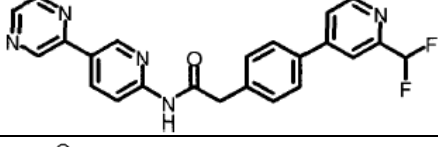
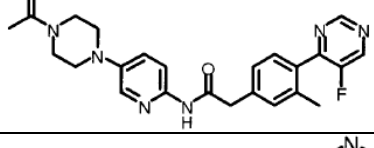
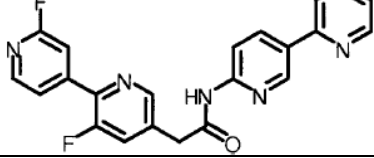
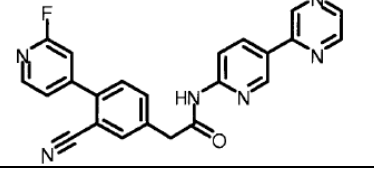
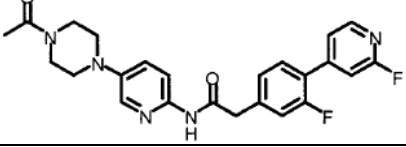
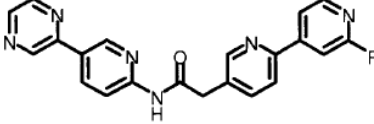
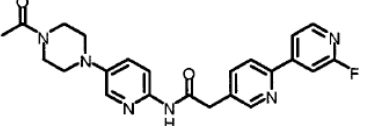
149		458,20	0,990	4,2
150		428,20	1,271	65
151		432,20	0,750	163
152		400,20	1,459	0,3
153		396,20	1,160	0,8
154		396,20	1,011	2,5
155		413,20	0,864	
156		413,20	1,027	8,0
157		397,20	1,040	1,6
158		458,20	1,075	50,6

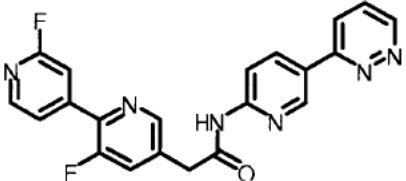
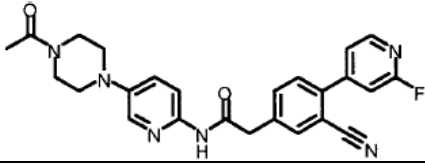
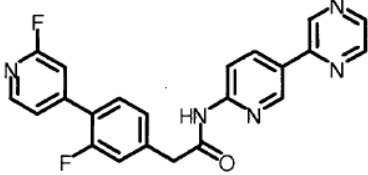
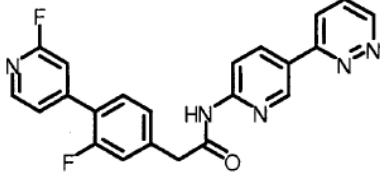
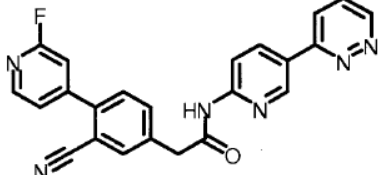
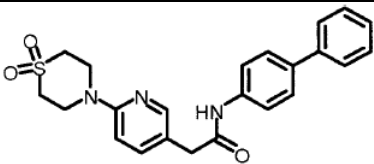
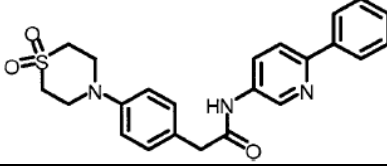
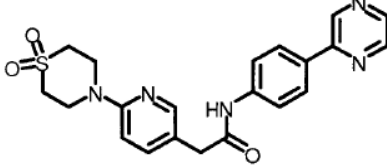
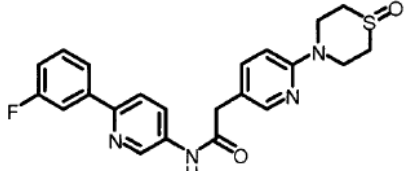
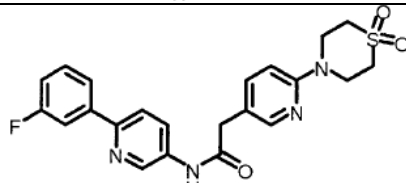
159		444,20	0,942	0,2
160		445,20	0,462	67
161		444,20	0,802	45
162		444,20	1,070	10
163		459,20	0,747	102
164		459,20	0,726	51
165		473,20	0,965	14
166		474,20	1,818	0,1
167		460,20	1,161	0,1
168		448,10	0,963	0,1

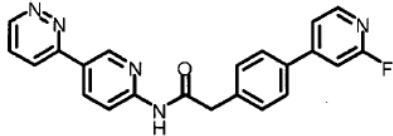
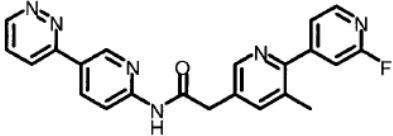
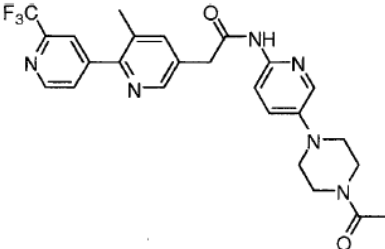
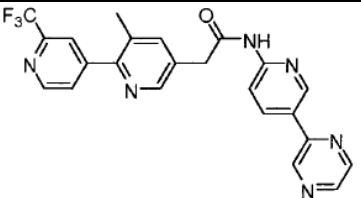
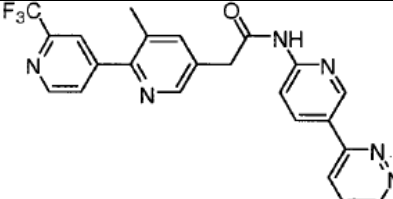
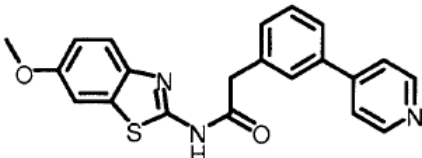
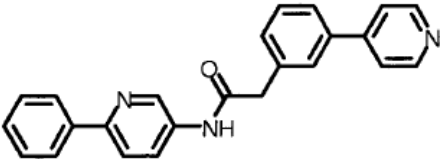
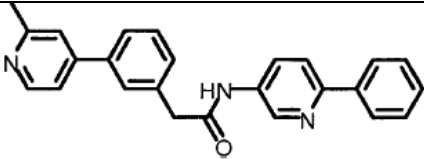
169		431,20	0,479	258
170		464,10	0,999	0,1
171		475,20	1,084	0,2
172		498,20	1,071	0,1
173		405,20	1,250	0,1
174		459,20	0,822	0,5
175		427,20	1,076	1,1
176		413,20	1,097	0,4
177		450,10	1,433	0,2
178		434,20	1,367	0,1

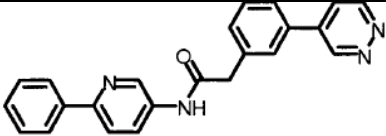
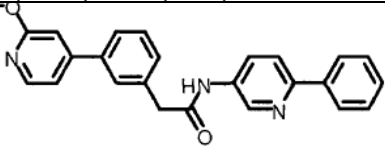
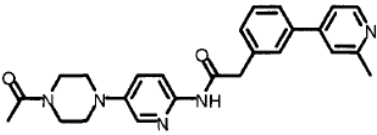
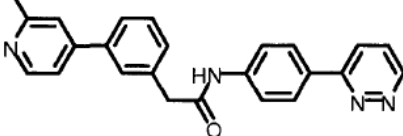
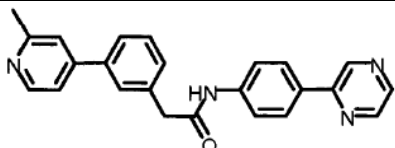
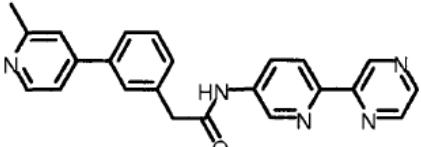
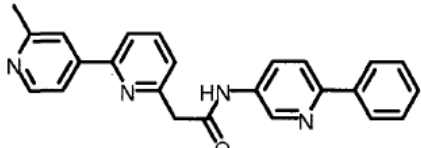
179		407,20	1,124	0,1
180		407,20	1,111	0,1
181		407,20	1,036	0,1
182		460,20	0,928	0,1
183		433,20	0,598	0,3
184		465,20	1,046	0,1
185		469,20	0,726	0,1
186		459,20	0,885	7,6
187		489,20	1,202	0,1
188		456,2	0,889	0,2

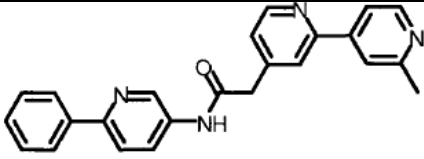
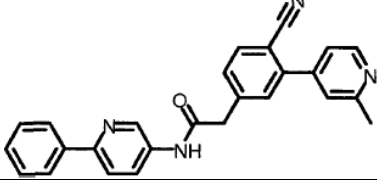
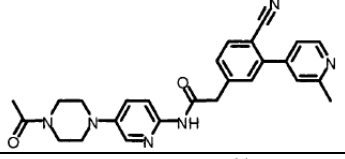
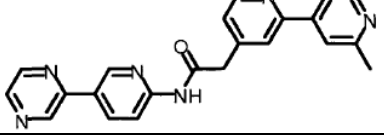
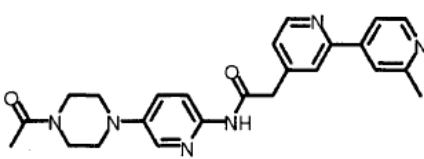
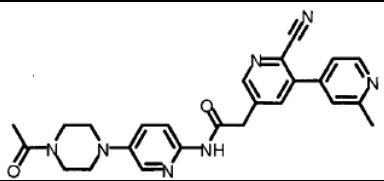
189		499,2	1,084	0,1
190		449,2	0,922	0,2
191		462,20	0,970	0,04
192		499,20	1,319	0,2
193		449,20	1,080	0,1
194		453,10	1,311	1,3
195		431,20	1,042	14
196		435,10	1,215	6,7
197		509,2	0,742	71
198		431,20	1,289	63

199		401,10	1,388	0,2
200		386,10	1,837	0,2
201		466,3	1,339	2,5
202		466,3	1,430	
203		418,2	1,860	4,7
204		449,10	1,239	7
205		405,20	1,851	0,1
206		411,2	1,888	0,2
207		452,2	1,752	0,2
208		387,10	1,683	0,4
209		435,20	1,331	5,4

210		405,10	1,725	0,4
211		459,2	1,638	0,1
212		404,1	2,043	0,2
213		404,2	2,069	0,1
214		411,2	1,905	0,2
215		422,20	1,720	4,2
216		422,20	1,444	2,1
217		424,20	1,086	6,7
218		425,20	0,272	2,3
219		441,20	0,331	0,8

220		386,10	1,644	0,3
221		401,10	1,216	0,3
222		498,8	2,218	
223		450,8	1,859	
224				
225		376,10	1,761	118
226	 ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 1H), 3,83 (s, 2H).	366,20	1,190	1,9
227	 ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,63(s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 5H), 7,40-7,36 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).	380,20	1,189	0,6

228	 ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,57(s, 1H), 9,65 (m, 1H), 9,29 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83(dt, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,84 (s, 2H).	367,20	1,356	22
229	 ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,62(s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 2H).	396,20	1,705	95
230	 ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,55(s, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,14-3,04(m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	430,30	0,917	29
231	 ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,48(s, 1H), 9,15 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 3H), 7,75 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).	380,80	1,483	6
232		381,20	1,289	1,3
233		382,20	1,156	14
234		381,20	0,241	2,9
235		380,90	1,499	0,2

	 ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,63(s, 1H), 8,83(d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,08 9s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,48-7,45(m, 3H), 7,40-7,37(m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).			
236		405,20	1,267	0,2
237		455,20	0,653	1,5
238		383,20	1,621	0,9
239	 ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05-8,04 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,57-3,55 (m, 4H), 3,15-3,06(m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	431,30	0,770	123
240		456,20	1,087	10

Ensayos

Ensayo de Wnt-indicador Luc para la inhibición del mecanismo de la señalización de Wnt

- 5
- 10
- 15
- 20
- [0385]** Se incuban células TM3 de células de leydig de ratón (obtenidas de la American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) en una mezcla 1:1 de medio F12 de Ham y medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con FBS al 2,5% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) y suero de caballo al 5% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), penicilina 50 unidades/mL y 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37°C con CO₂ al 5% en una atmósfera de aire. Se cotransfectan las células TM3 en una placa de 10 cm con 8 µg de plásmido indicador de STF que contenía un gen de luciferasa impulsado por elementos sensibles a Wnt y 2 µg de pcDNA3.1-Neo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) con 30 µL de FuGENE6 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) siguiendo el protocolo del fabricante. Se seleccionan las líneas celulares estables (TM3 Wnt-Luc) con 400 µg/mL de G418 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA). Se tripsinizan las células TM3 Wnt-Luc y las células Wnt3a de células L (obtenidas de la American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA; cultivadas en medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con FBS al 10% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) y 50 unidades/mL penicilina y 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37°C con CO₂ al 5% en atmósfera de aire) y se cocultivan en una placa de 384 pocillos con medio DMEM complementado con FBS al 2%, y se tratan con diferentes concentraciones de un compuesto de la presente invención. Después de 24 horas, se analizan las actividades de la luciferasa de luciérnaga con el sistema de ensayo

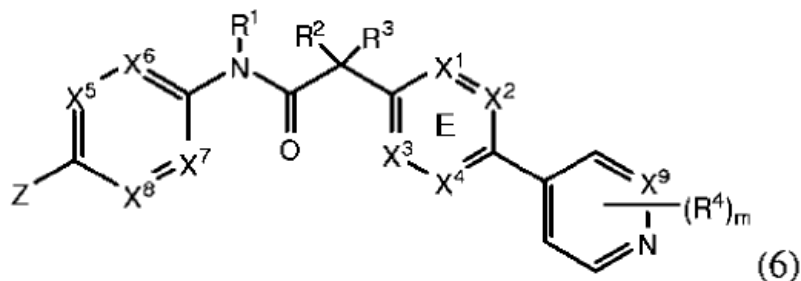
de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Madison, WI). La IC₅₀ se mide cuando el efecto del compuesto reduce la señal de luminiscencia en un 50%.

Ensayo de Wnt-indicador Luc para la inhibición del mecanismo de la señalización de Wnt

[0386] Se incuban células 293 de riñón embrionario humano (obtenidas de la American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) en medio DMEM (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con FBS al 10% (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), penicilina 50 unidades/mL y 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37°C con CO₂ al 5% en una atmósfera de aire. Se cotransfectan las células 293 en una placa de 10 cm con 8 µg de plásmido indicador de STF que contenía un gen de luciferasa impulsado por elementos sensibles a Wnt y 2 µg de pcDNA3.1-Neo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) con 30 µL de FuGENE6 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) siguiendo el protocolo del fabricante. Se seleccionan las líneas celulares estables (293 Wnt-Luc) con 400 µg/mL de G418 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA). Se tripsinizan las células 293 Wnt-Luc y las células Wnt3a de células L (obtenidas de la American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) y se cocultivan en una placa de 384 pocillos con medio DMEM complementado con FBS al 2%, y se tratan con diferentes concentraciones de un compuesto de la presente invención. Después de 24 horas, se analizan las actividades de la luciferasa de luciérnaga con el sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Madison, WI). La IC₅₀ se mide cuando el efecto del compuesto reduce la señal de luminiscencia en un 50%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (6):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

en el que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan entre N y CR^7 ;

uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CH;

X^9 se selecciona entre N y CH;

Z se selecciona entre fenilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo y piperazinilo;

en el que cada uno de fenilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo o piperazinilo de Z está opcionalmente sustituido con un grupo R^6 ;

R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno;

m es 1;

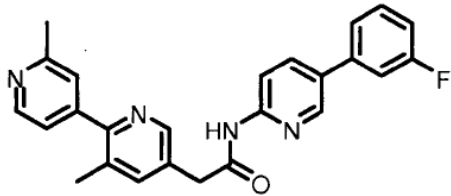
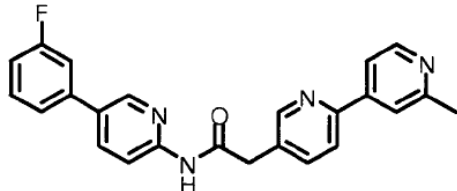
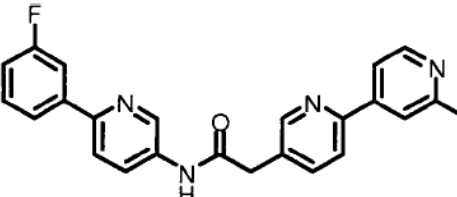
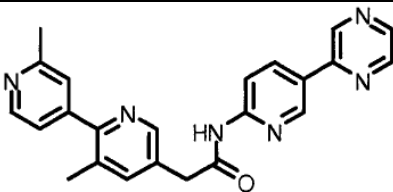
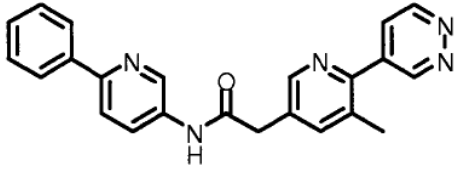
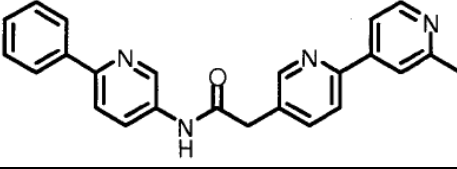
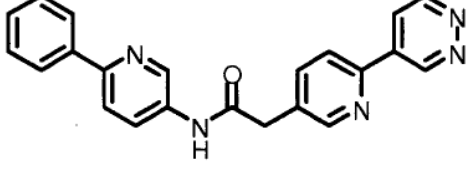
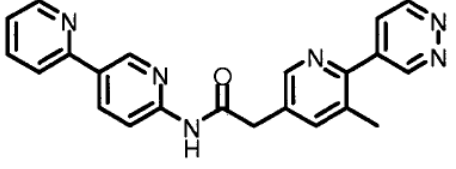
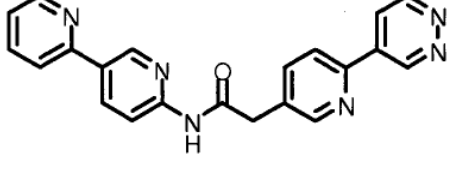
R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, difluorometilo, trifluorometilo y metilo;

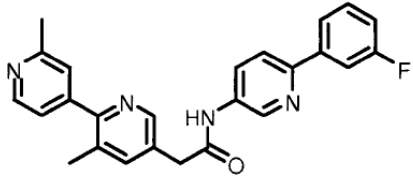
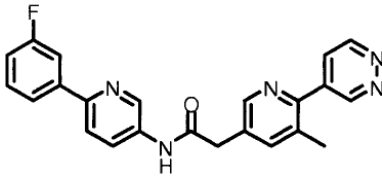
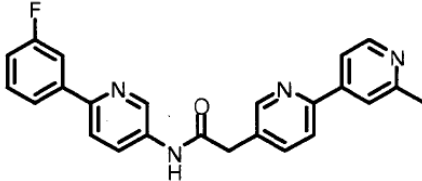
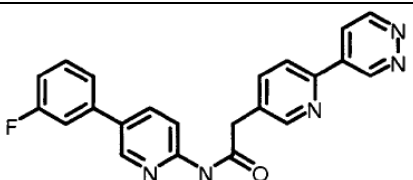
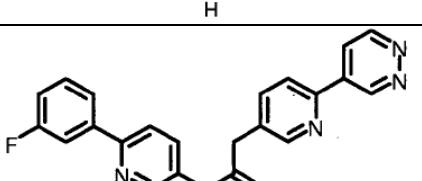
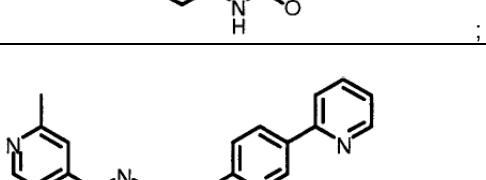
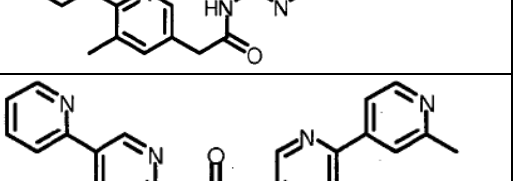
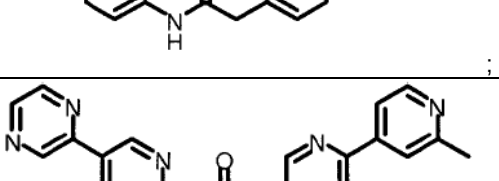
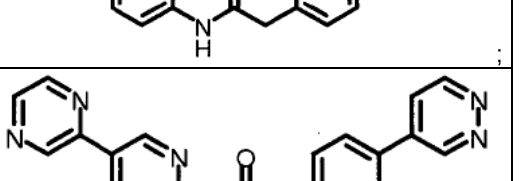
R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y $-C(O)R^{10}$; en el que R^{10} es metilo; y

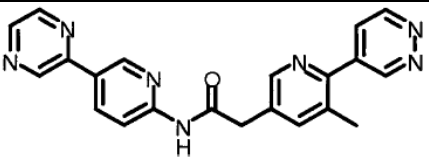
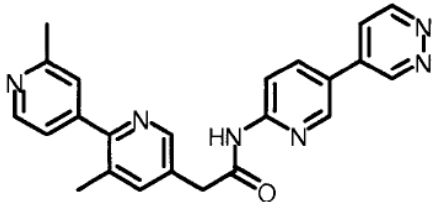
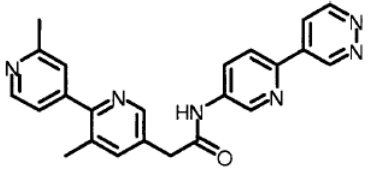
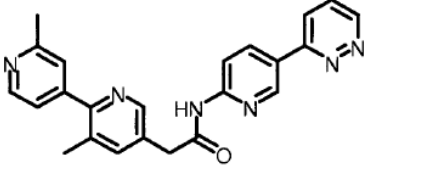
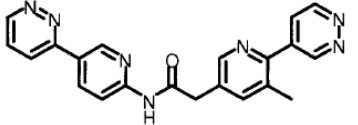
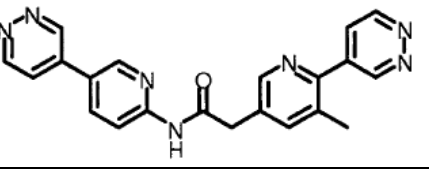
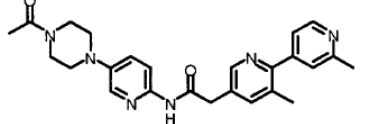
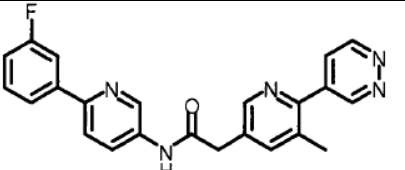
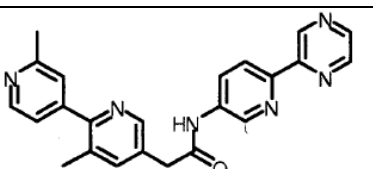
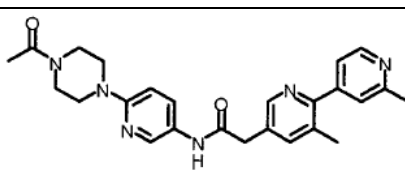
R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo y trifluorometilo.

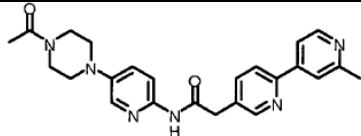
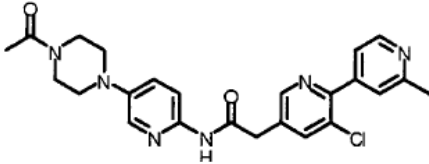
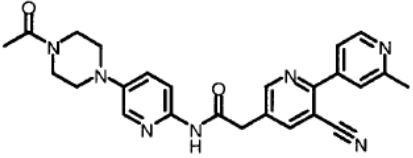
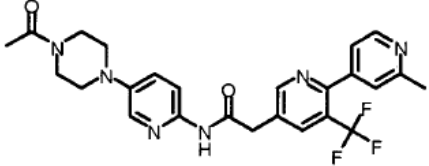
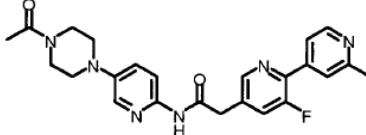
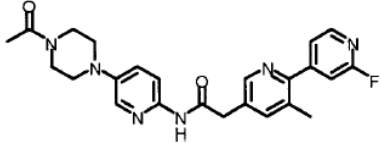
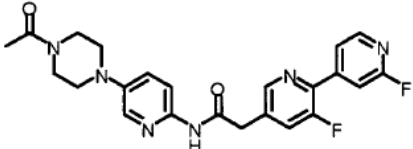
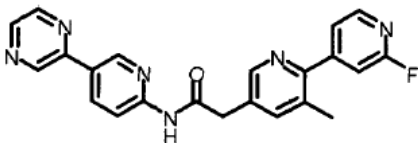
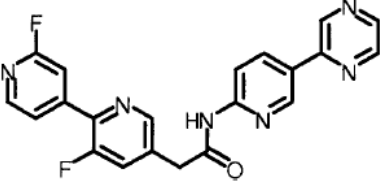
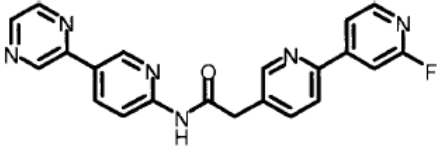
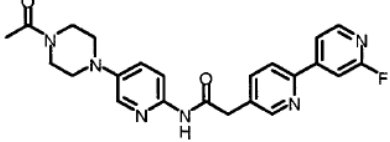
2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre

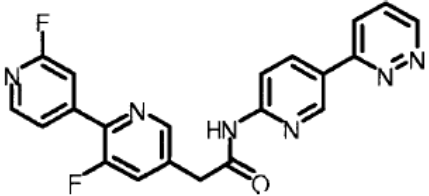
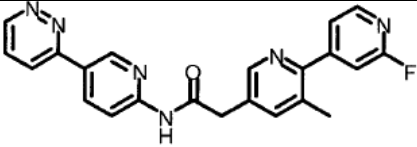
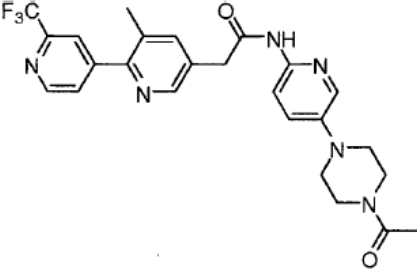
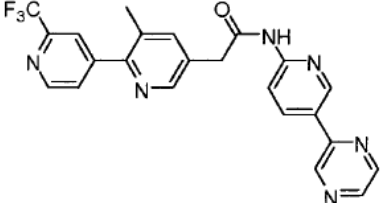
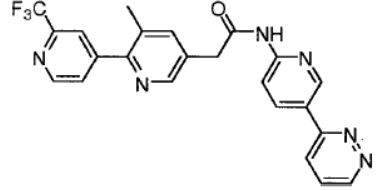
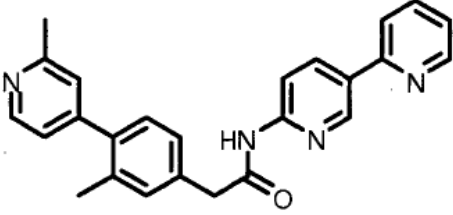
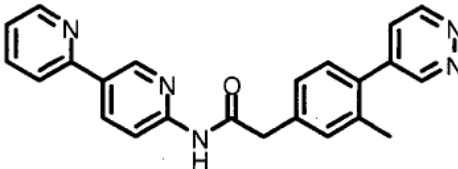
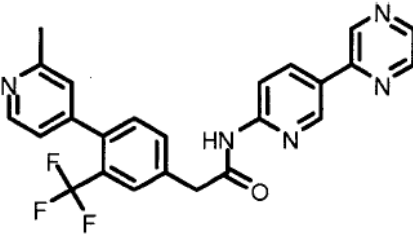
51	
71	
74	
77	
78	

80	
83	
84	
86	
87	
88	
89	
94	
95	

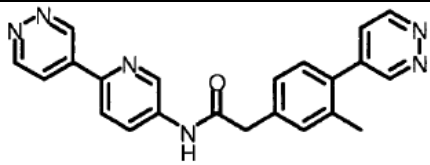
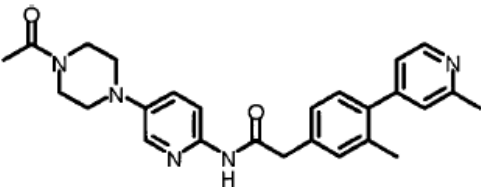
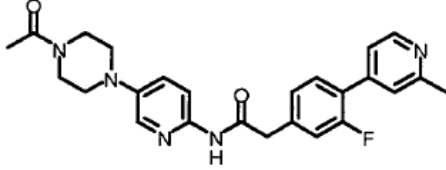
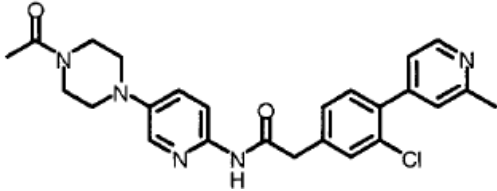
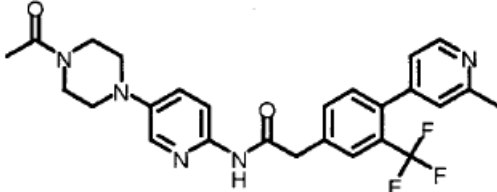
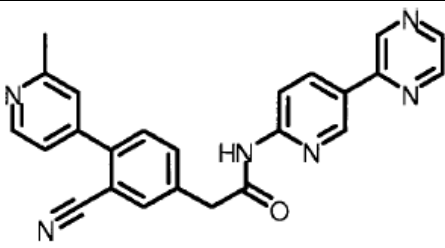
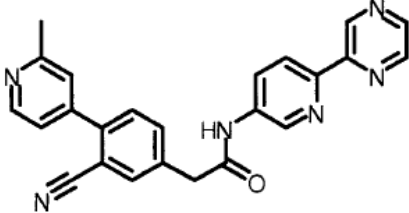
102	
103	
108	
114	
115	
124	
126	
128	
129	

130	
135	
136	
145	
146	
147	
148	
152	
157	
160	

169	
184	
188	
189	
190	
193	
194	
199	
205	
208	
209	

210	 ;
221	 ;
222	 ;
223	 ;
224	 ;
75	 ;
76	 ;
79	 ;

111	
112	
118	
121	
122	
133	
134	
137	

139	
159	
168	
170	
172	
179	
180	

181	
191	

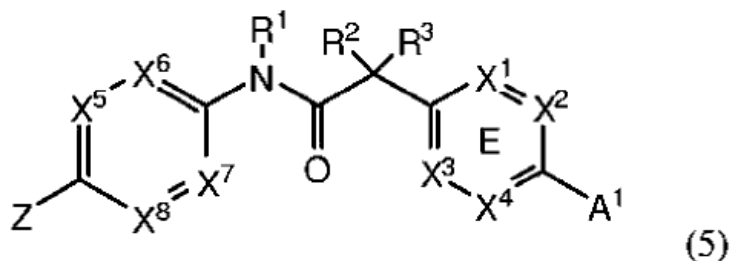
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

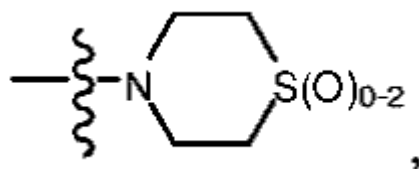
4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

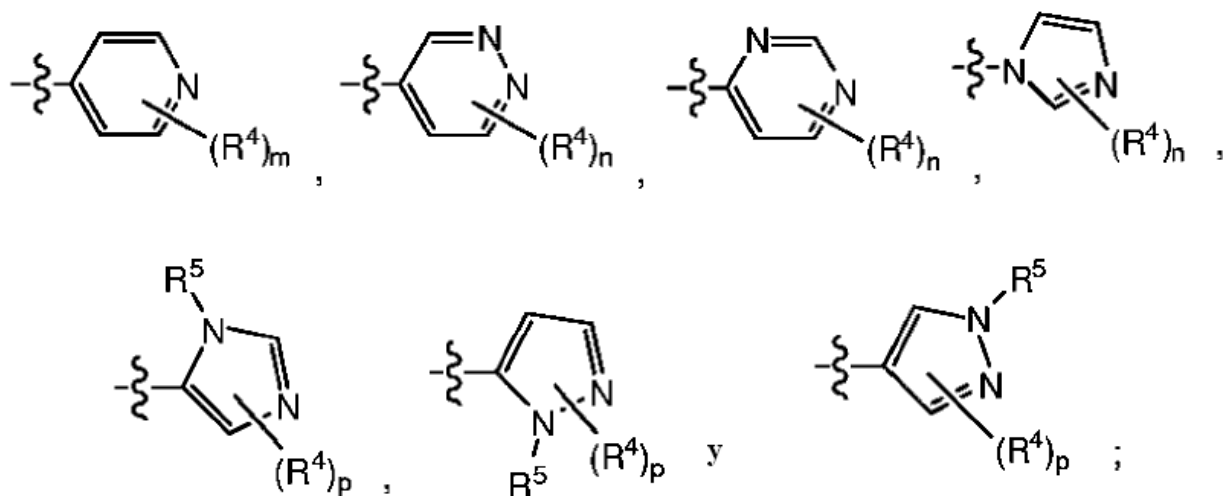
6. Compuesto que tiene la fórmula (5):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
en el que A¹ es piperazinilo sustituido con -C(O)CH₃,



o seleccionado entre:



el anillo E es fenilo o uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N y los otros son CR^7 ;
uno de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 es N y los otros son CR^{11} ;

Z es un heterociclo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo cada uno 1-2 heteroátomos de nitrógeno y cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^6 ;

R^1 , R^2 y R^3 son H;

R^4 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)OR^{10}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

R^5 es H o alquilo C_{1-6} ;

L es un enlace o $(CR_2)_{1-4}$, en el que R es H o alquilo C_{1-6} ;

W es cicloalquilo C_{3-7} ;

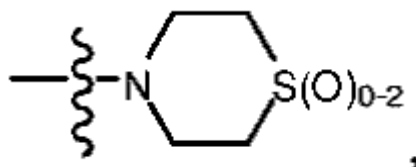
R^7 y R^{11} son independientemente H, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , $-S(O)_2R^{10}$, o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado;

R^8 y R^9 son independientemente H, $-L-W$, o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o ciano; o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo;

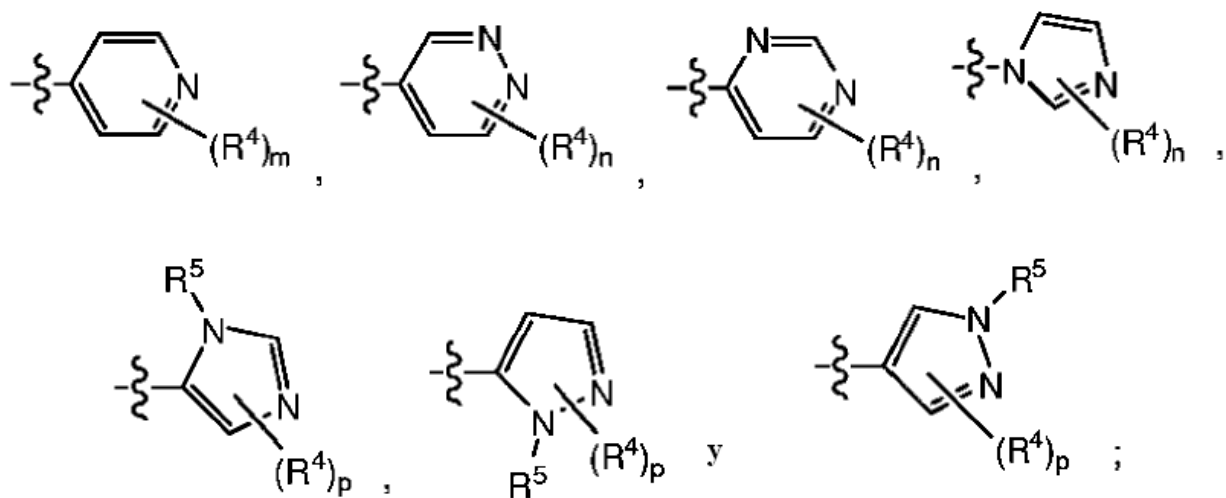
R^{10} es alquilo C_{1-6} o $-L-W$; y

m, n y p son independientemente 0-2.

7. Compuesto, según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A^1 es piperazinilo sustituido con $-C(O)CH_3$,

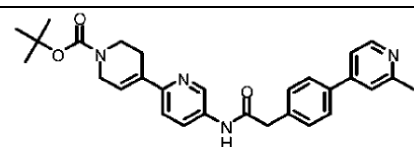
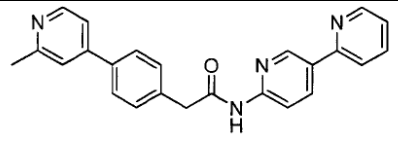
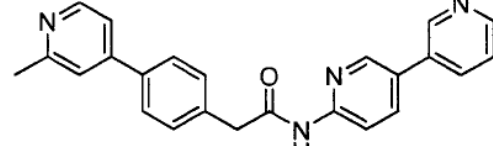
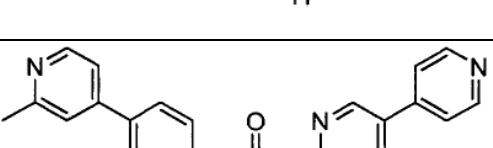
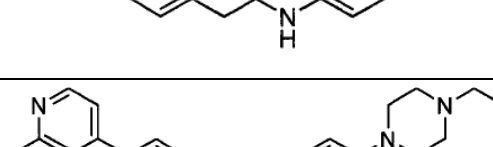
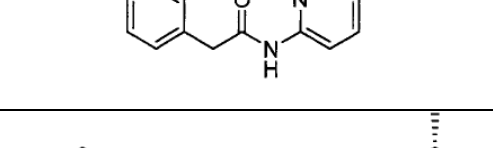


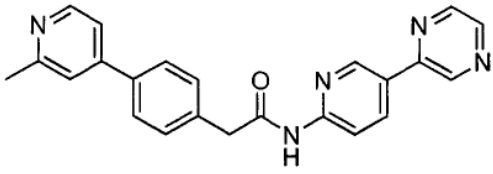
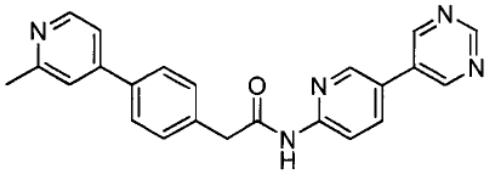
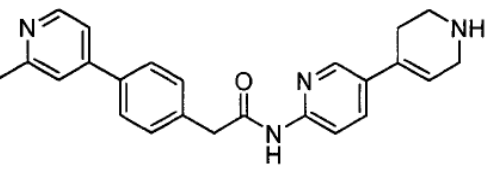
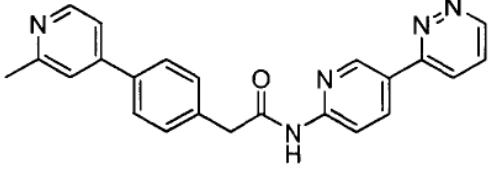
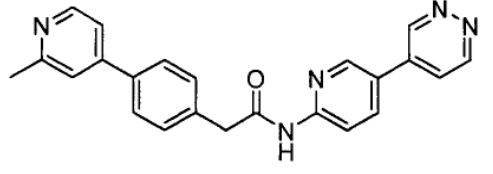
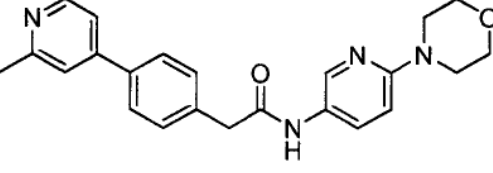
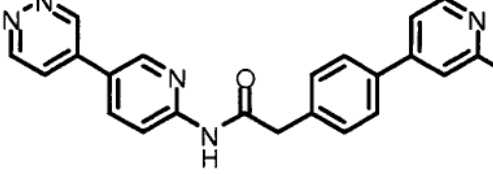
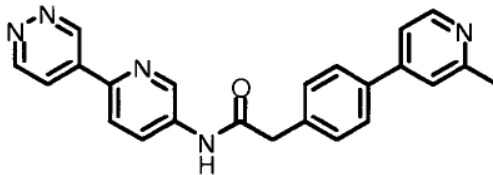
o seleccionado entre:

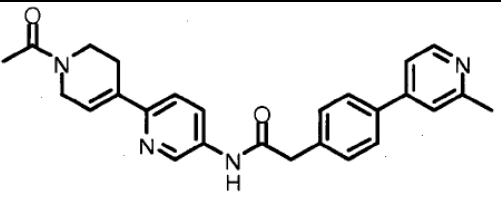
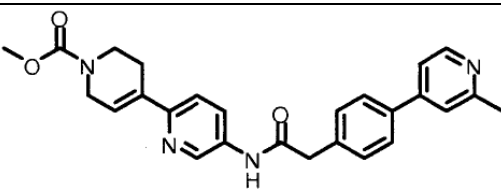
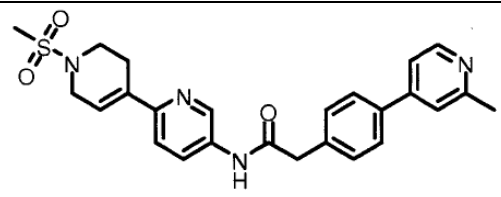
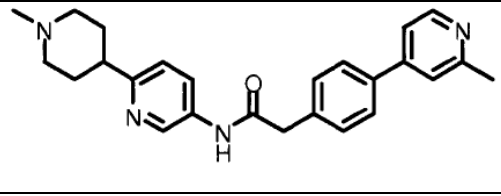
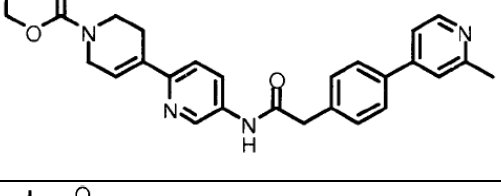
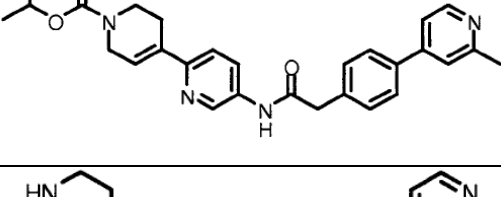
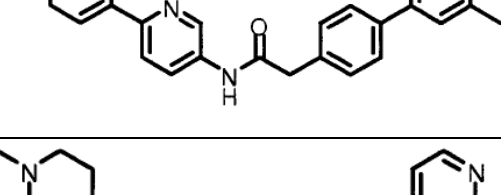
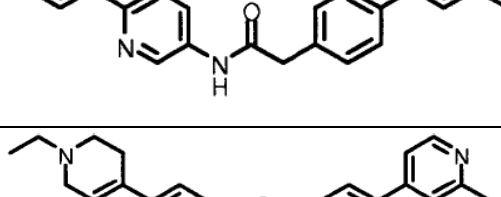
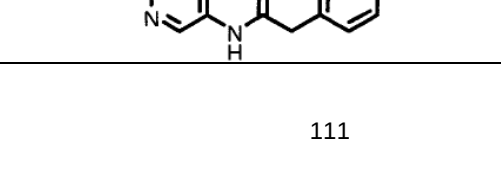


y m es 0-1.

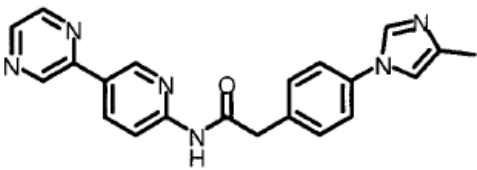
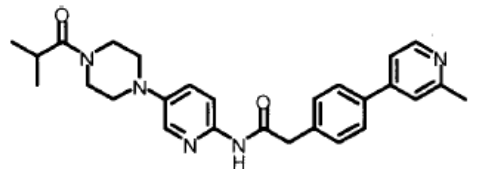
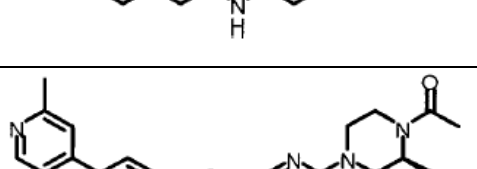
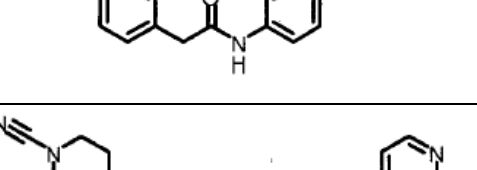
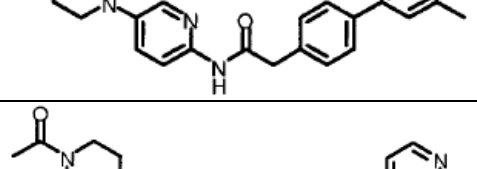
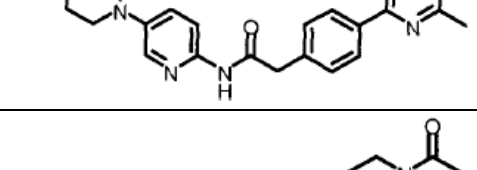
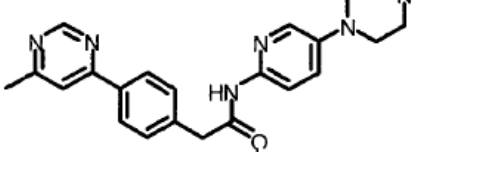
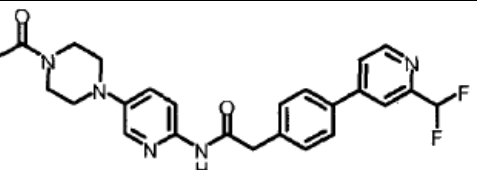
8. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

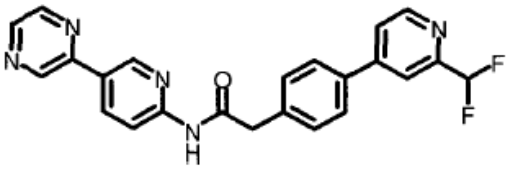
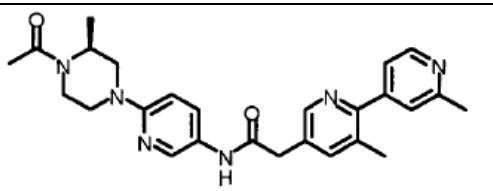
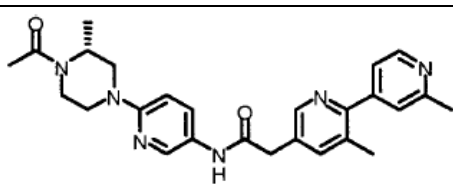
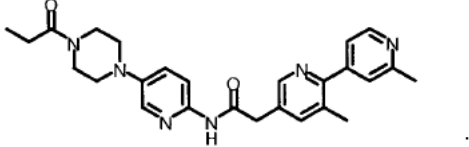
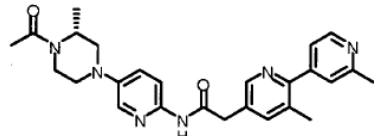
1	
43	
47	
48	
57	
58	

66	 ;
67	 ;
69	 ;
70	 ;
72	 ;
73	 ;
82	 ;
85	 ;

90	
91	
92	
93	
98	
99	
101	
106	
107	

113		;
119		;
125		;
127		;
131		;
132		;
138		;
142		;

144	
158	
161	
162	
176	
195	
198	
201	
202	

203	
163	
164	
174	
186	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

9. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que Z se selecciona entre pirazinilo, piridinilo, piridazinilo y piperazinilo; en el que cada pirazinilo, piridinilo, piridazinilo o piperazinilo de Z está opcionalmente sustituido con un grupo R⁶.

10

10. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fumárico de dicho compuesto.

15

11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador fisiológicamente aceptable.

20

12. Utilización de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por Wnt.

25

13. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno mediado por Wnt.

14. Utilización, según la reivindicación 12, o compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en un método de tratamiento, según la reivindicación 13, en los que el trastorno mediado por Wnt es queloides, fibrosis, proteinuria, rechazo de injerto de riñón, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, edema macular cistoide, retinopatía, degeneración macular o trastorno proliferativo celular asociado con una actividad de señalización de Wnt anómala.

30

15. Utilización o compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en un método de tratamiento, según la reivindicación 14, en los que dicho trastorno es un trastorno proliferativo celular asociado con una actividad de señalización de Wnt anómala seleccionado del grupo de cáncer colorrectal, carcinoma colorrectal,

cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer gástrico, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, tumor de cerebro, tumor de Wilm, carcinoma de células basales, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical y cáncer de próstata.

5 16. Utilización de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tratable mediante la inhibición de la señalización de Wnt.

10 17. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno tratable mediante la inhibición de la señalización de Wnt.

15 18. Utilización de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tratable mediante la inhibición de un gen puercoespín.

20 19. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno tratable mediante la inhibición de un gen puercoespín.